Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor Prof.Dr.med. W. W a c h s m u t h

Über die Beeinflußbarkeit der Mesenchymreaktion beim Heilungsverlauf eines örtlichen Gewebeschadens

(Tierexperimentelle Untersuchungen an verschiedenen Metall- und Kohlegranulomen)

verfaßt

und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität

Würzburg

zur

Erlangung der Venia legendi für das Fach Chirurgie

vorgelegt von

Dr. Rudolf Schautz

Würzburg 1956

Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir., Bd. 288, S. 171—208 (1958)

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg
(Direktor: Prof. Dr. med. W. Wachsmuth)

Über die Beeinflußbarkeit der Mesenchymreaktion beim Heilungsverlauf eines örtlichen Gewebeschadens*

Von
Rudolf Schautz

Mit 12 Textabbildungen

(Eingegangen am 24. Dezember 1957)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Die Heilung eines örtlichen Gewebeschadens stellt eine Leistung des im Organismus ubiquitär sich findenden jugendlichen Bindegewebes dar. Dieser am Mesenchym ablaufende Heilungsvorgang manifestiert sich morphologisch unter dem Bild verschiedener Formen der Entzündung. Die Dauer des Heilungsablaufes und die Form der Vernarbung ist neben der Art der Gewebeschädigung im wesentlichen von der Reaktionsbereitschaft und der Reaktionsweise des Mesenchyms abhängig. Für den Chirurgen ist die Dauer des Heilungsverlaufes, die Art und der Umfang der eintretenden Vernarbung und schließlich die Festigkeit der zur Ausbildung gelangten bindegewebigen Narbe von besonderem Interesse. Es stehen daher in den vorliegenden Ausführungen weniger der Beginn und das Anlaufen der entzündlichen mesenchymalen Reaktionen beim Heilungsvorgang im Vordergrund als vielmehr die späteren Wundheilungsphasen und im besonderen der Vernarbungsvorgang und seine Abwandlungsmöglichkeit durch endogene und exogene Einflüsse.

Die Mesenchymreaktion kann durch Abänderung chemisch-physikalischer Verhältnisse im Wundgebiet, gleichsam durch äußere Einflüsse (Fremdkörper, Bakterien u. a.) morphologisch faßbare Veränderungen erfahren. Außerdem kann der Reaktionsablauf infolge hormoneller Umstimmung des Organismus, durch endogene Einflüsse, in sehr eindrucksvoller Weise abgewandelt werden, wie dies in den letzten Jahren von den Nebennierencorticoiden und dem ACTH bekannt und nachgewiesen wurde. Darüber hinaus aber, scheint auch eine Beeinflussung der Bindegewebsreaktion und damit des Heilungsvorganges durch die Phenothiazine in Form der sog. „Ganglienblocker" möglich sein.

Um die Heilung eines örtlichen Gewebeschadens in einzelnen Stadien erfassen zu können, folgen wir einer Definition von W. Hueck, wonach der Heilungsvorgang all das umgreift, was wir über *1. die Abwehr des Schadens, 2. Fortschaffung und Beseitigung des Untergegangenen, 3. Wie-*

* Herrn Professor Dr. E. Freiherr von Redwitz zum 75. Geburtstag.

Habilitationsschrift
15. 3. 57

derersatz des Verlorenen, 4. Erholung des Geschädigten, 5. Anpassung des Gesunden an einen dauernd veränderten Zustand kennen.

In diesen einzelnen Wundheilungsstadien zeigt die mesenchymale Reaktion gewissermaßen charakteristische Merkmale, die als Ausdruck einer Mesenchymleistung in Form von *Exsudation, Resorption, Proliferation* und *Adaptation* bewertet werden können. Auf die morphologisch erkennbaren Besonderheiten dieser Mesenchymleistung wird später noch näher einzugehen sein.

Das folgende tabellarische Schema soll die einzelnen Wundheilungsstadien und die Mesenchymleistung in übersichtlicher Form veranschaulichen.

Tabelle 1

Stadien der Wundheilung	Mesenchymleistungen	
Abwehr des Schadens	Exsudation	katabole Vorgänge
Fortschaffung und Beseitigung des Untergegangenen	Resorption	
Erholung des Geschädigten	Proliferation	anabole Vorgänge
Wiederersatz des Verlorenen		
Anpassung des Gesunden	Adaptation	

Die mesenchymale Leistung beim Wundheilungsvorgang findet ihren morphologisch faßbaren Ausdruck im Zellbild des im Rahmen der zur Heilung notwendigen Entzündung entstehenden Granulationsgewebes und in den Veränderungen der intercellulären Grundsubstanz (IZS). Der Grad der faserigen Differenzierung der zur Ausbildung gelangten und zunächst noch unstrukturierten Grundsubstanz wird von der vorausgegangenen Zellreaktion, vor allem in der proliferativen Phase wesentlich mitbestimmt. So ist das Ausmaß der Faserbildung z. B. an das Leistungsvermögen der Reticulumzellen, der Fibroblasten und Fibrocyten gebunden.

Andererseits kann das Zellbild durch Veränderungen im chemisch-physikalischen Gefüge der Grundsubstanz eine deutliche Abänderung erfahren. Die Grundsubstanz ist für die von ihr umgebenen Zellen das „Milieu", in dem sich die Reaktion der Zelle abspielt. Durch eine Milieuänderung kann die Reaktionsweise der Zelle ihrerseits erheblich beeinflußt werden. Dieser Einfluß macht sich, wie wir glauben, vor allem an der noch weitgehend undifferenzierten Mesenchymzelle, den Histiocyten, dahingehend bemerkbar, daß der Differenzierungsgrad und damit das morphologische Erscheinungsbild der einzelnen Mesenchymzellen eine Abänderung erfahren kann.

In den folgenden Ausführungen sollen an 4 Versuchsreihen gewonnene histologische Befunde morphologisch faßbare Veränderungen der Mesenchymreaktion aufzeigen, wie sie einerseits durch lokalbedingte „Milieuveränderungen" im Gebiet einer örtlich gesetzten Gewebeschädigung zustande kommen, andererseits aber auch infolge einer endogenen Umstellung der Reaktionslage des Organismus eintreten können.

Versuchsanordnung

Um möglichst gleichartige Gewebeschäden zu setzen und die in der Folge unter verschiedenen Kautelen auftretenden Bindegewebsreaktion morphologisch im histologischen Schnittpräparat erfassen zu können, wurden bei Ratten sterile, reine *Metallstaube* von *Silber*, *Aluminium*, *Eisen* und *Zink* sowie *Kohlenstaub* in physiologischer Kochsalz-Aufschwemmung subcutan injiziert.

Als *Test- und Kontrollversuch* wurde zunächst bei einer *Rattenserie A* den Tieren je eines der oben angeführten Metalle bzw. Kohle injiziert. Nach Ablauf von 10 Tagen, 3 Wochen und 6 Monaten wurden die Tiere getötet, die Metall- bzw. Kohlendepots excidiert und sofort in 10% Formalin fixiert. Die Gewebsstücke wurden dann langsam in Paraffin eingebettet und die Schnittpräparate mit HE, nach VAN GIESON, AZAN (nach HEIDENHAIN), Elasticafärbung (Resorzinfuchsin) sowie durch Berliner Blaureaktion gefärbt und untersucht.

Bei einer *zweiten Rattenserie B* erhielt jeweils ein Tier 2 Metalldepots, und zwar in der Kombination: (Silber-Eisen), (Silber-Aluminium) und (Zink-Kohle). Durch diese Versuchsanordnung war beabsichtigt, eine galvanische Elementwirkung zu schaffen. Dadurch sollte im Bereich der Metalldepots eine pH-Verschiebung im Gewebe erzielt werden, und zwar an der Kathode nach der sauren Seite, an der Anode nach der basischen Seite.

Bei der *dritten Rattenserie C* erhielt ein Teil der Tiere Aluminium, Silber, Eisen und Kohle als Einzeldepot injiziert, während dem anderen Teil der Serie Metallkombinationen von Silber-Aluminium, Silber-Eisen, sowie Zink-Kohle appliziert wurden. Allen Tieren der Versuchsreihen wurden 3 Wochen lang in 2tägigen Abständen 0,4 cm^3 (10 mg) Cortison injiziert.

Die Gesamtdauer und histologische Untersuchungsmethodik entsprach der Serie A und B.

In der *vierten Versuchsserie D* setzten wir bei den einzelnen Ratten jeweils ein Einzeldepot von Silber, Aluminium, Eisen und Kohle. Bei allen Tieren führten wir in Äthernarkose eine Laparatomie durch und verschlossen die Op.-Wunde sofort wieder in 2 Schichten mit Catgutnähten und Michel-Klammern. Der einen Hälfte der so behandelten Tiere wurde dann für die Dauer von 10 Tagen 2mal täglich 0,5 cm^3 eines Gemisches von Atosil-Dolantin-Megaphen (Cocktail lytique) injiziert, wodurch die Tiere für die Versuchsdauer in künstlicher Winterschlafnarkose gehalten wurden. Nach dem 10. Tag erhielten die Ratten bis zum Versuchsende nach 3 Wochen in 2tägigem Abstand je 1 cm^3 des oben angegebenen Arzneimittelgemisches. Die andere Hälfte der Tierserie blieb nach dem operativen Eingriff unbehandelt.

Versuchsserie A

Bei vergleichender Betrachtung der durch die verschiedenen Metalle bzw. durch die Kohle erzeugten Granulombildungen der *Tierserie A* kommen deutliche Unterschiede im histiologischen-morphologischen

Bild zutage. Die verwendeten Fremdkörper erzeugen jeweils ein für sie typisches Granulombild, das, wie bereits an anderer Stelle ausgeführt, durch einen unspezifischen Fremdkörperreiz und einen dem Fremdkörper artspezifischen Reiz zustande kommt. Dieser spezifische Reiz ist im wesentlichen durch den Chemismus des Fremdkörpers bedingt. Eingehende histochemische Studien von R. und F. JÄGER haben in eindrucksvoller Weise die zell- und gewebeschädigende Wirkung des Aluminiums dargelegt. Es spielt beim Zustandekommen organischer Metallverbindungen die elektrolytische Dissoziation im Bereich des Fremdkörperdepots eine wesentliche Rolle.

Da mit zunehmender Einwirkungsdauer des Fremdkörpers auch seine gewebeschädigende Wirkung anhält, kommt es nach Ablauf längerer Zeit zu einem deutlicheren Hervortreten des für den Fremdkörper spezifischen und charakteristischen Bildes im histologischen Schnittpräparat.

Die stärkste Gewebsalteration zeigt in unseren Versuchsreihen Zink. Es folgen Eisen und Aluminium, während Silber und Kohle erst nach längerer Einwirkungszeit, über die 3. Woche hinaus, charakteristische Gewebsveränderungen in deutlicher Ausprägung erkennen lassen, wie dies etwa aus dem Bild der Argyrose und der Anthrakose bekannt ist.

Alle Granulome zeigen nach Ablauf von 6 Monaten einen Zustand, der als Vernarbung angesprochen werden kann. Die Bilder dieser „Granulomnarben" sind aber voneinander genau so verschieden wie die vorausgegangene zellige Reaktion in ihrem akuten Verlaufsstadium.

Das Eindringen eines Fremdkörpers in das Gewebe wird vom Organismus in jedem Fall mit einer entzündlichen Reaktion beantwortet, mag der betreffende Fremdkörper auch dem Gewebe gegenüber weitgehend inaktiv (gewebsfreundlich) sein. (Vom Gewebe völlig reaktionslos tolerierte Fremdkörper sind uns bis heute nicht bekannt.)

In dem Bestreben, die gemeinsamen Züge der Fremdkörperreaktion bei den verschiedenen Granulombildern zu erfassen, haben wir bei der Beurteilung der einzelnen Granulome die artspezifischen Veränderungen für die jeweils verwendeten Fremdkörper weitgehend unberücksichtigt gelassen. Die jeglicher Fremdkörperreaktion gemeinsamen und für sie charakteristischen Merkmale müssen wir als Ausdruck einer unspezifischen Abwehrreaktion des Mesenchyms ansehen. Sie findet beim Heilungsvorgang eines örtlichen Gewebeschadens ihre Parallele, wie dies HUECK bereits betont hat.

Durch das Eindringen eines Fremdkörpers wird das reticulo-histiocytäre System (RHS) oder, wie K. ROHR es bezeichnet, das „celluläre Abwehrorgansystem" in gleicher Weise wie nach dem Eintreten eines traumatisch entstandenen Gewebeschadens in Tätigkeit gesetzt. Dieses

System beantwortet den durch einen Fremdkörper erzeugten Reiz unter gleichen Bedingungen nach unseren Erfahrungen immer in gleicher Weise. Die Abb. 1 zeigt in einer Darstellung K. Rohrs das sich vom embryonalen Mesenchym ableitende RHS und seine weitere Differenzierung.

K. Rohr bezeichnet in treffender Weise die Parenchyme dieses „Abwehrorgansystemes" als „Entzündungsgewebe".

Für den Heilungsvorgang eines örtlichen Gewebeschadens steht die Abwehr- und Reparationsfähigkeit des nichtblutzellbildenden RHS

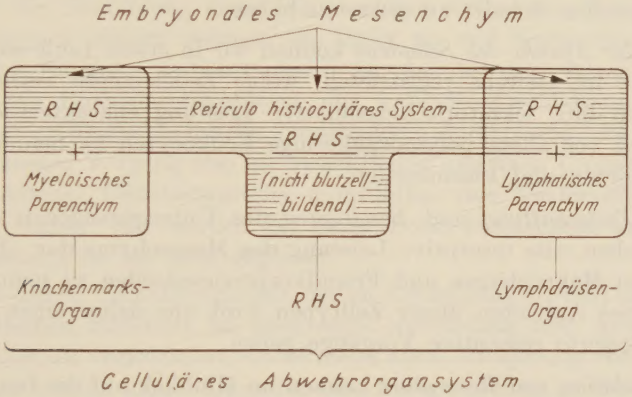

Abb. 1. Das sich vom embryonalen Mesenchym ableitende reticulo-histiocytäre System und seine weitere Differenzierung. (Schema nach Rohr)

als Teilabkömmling des embryonalen Mesenchyms im Vordergrund. Das myeloische und lymphatische Parenchym als weitere Teilabkömmlinge des embryonalen Mesenchyms sind beim Heilungsverlauf ebenfalls, aber wohl erst sekundär mitbeteiligt.

Die Abwehrleistung des RHS findet nach Rohr im Granulationsgewebe ihre höchst organisierte Form. Die ein entzündliches Granulationsgewebe aufbauenden Zelltypen sind mesenchymaler Herkunft, in ihrer weiteren Differenzierung entsprechen sie dem RHS. Die im einzelnen differenzierten Zelltypen stellen die Reticuloendothelien, Makrophagen, Plasmazellen, Riesenzellen, Gewebsmastzellen, Fibroblasten und Angioblasten, sowie Granulocyten und Lymphocyten dar. Diesen einzelnen Zelltypen kommen für die Abwehr und Reparation eines örtlichen Gewebeschadens wichtige Funktionen zu, von denen nur einige besonders hervorgehoben werden sollen.

Bekannt sind die phagocytären Eigenschaften der Makrophagen und der Riesenzellen, ferner die Fähigkeit der Fibroblasten und Fibrocyten in der IZS Fasern zu bilden. Der Plasmazelle werden humorale Abwehrfunktionen als Protein- und Globulinbilder bei der Antikörperglobulin-

bildung zugeschrieben. Die Gewebsmastzelle wird wegen der Fähigkeit Heparin zu bilden auch als Heparinocyt bezeichnet.

Wenn auch bei der Umdeutung eines morphologischen Bildes in das Funktionelle Vorsicht und Zurückhaltung geboten ist, so läßt doch immerhin das mengenmäßige Vorherrschen bestimmter Zelltypen und das strukturelle Bild der IZS mit gewisser Wahrscheinlichkeit einen Schluß auf die im Zeitpunkt der Untersuchung bestehende Funktionsphase eines Granulationsgewebes zu. Bei den einzelnen Wundheilungsstadien werden wir also verschiedenartige morphologische Bilder im histiologischen Schnitt zu erwarten haben.

Bei der Abwehr des Schadens können wir in erster Linie exsudative Vorgänge im Gewebe registrieren, wobei Zellelemente vorherrschen, die durch ihre sekretorisch-exsudative Leistung charakterisiert sind. Hier sind vor allem polymorphkernige Leukocyten zu nennen, sowie Lymphocyten und Plasmazellen.

Die Fortschaffung und Beseitigung des Untergegangenen stellt im wesentlichen eine resorptive Leistung des Mesenchyms dar. Hier sind vor allem Makrophagen und Fremdkörperriesenzellen zu nennen. Ein vermehrtes Auftreten dieser Zelltypen wird uns daher einen Hinweis auf gesteigerte resorptive Vorgänge geben.

Exsudation und Resorption können im Hinblick auf die funktionelle Leistung des Mesenchyms als *katabole Vorgänge* im Bereich eines örtlichen Gewebeschadens angesehen werden. Durch die Exsudation kommt es zur Verflüssigung und Einschmelzung geschädigter Gewebspartien, die bis zu ausgedehnter Abscedierung gehen kann. Durch resorptive Vorgänge wird geschädigtes und abgestorbenes Gewebe beseitigt und abgebaut. Wir glauben daher im Hinblick auf den Heilungsverlauf mit Recht Exsudation und Resorption als gewebeabbauende und damit katabole Vorgänge charakterisieren zu können.

Die morphologisch faßbaren Veränderungen an der IZS manifestieren sich bei den katabolen Vorgängen vor allem in Form von Auflockerung und Verquellung speziell der kollagenen Fasern, wodurch die normale faserige Gewebsstruktur aufgehoben wird. Dabei kommt es, wie schon von GAZA betont hat, zu einer Änderung des festen Aggregatzustandes der paraplastischen Substanz über die Gelform zur flüssigen Solform. Die Quellung und Verflüssigung erfolgt unter Einwirkung des Stoffwechsels der beteiligten Zellen und unter Einwirkung der von den Zellen gebildeten Fermente.

Nach Untersuchungen von SCHADE wissen wir, daß diese Quellungsvorgänge bei der Entzündung infolge einer Störung der Isohydrie des Gewebes zustande kommen und mit einer Störung der Isojonie im Sinne einer zunehmenden Acidose eng gekoppelt sind.

Die Erholung des Geschädigten und in besonderem Maß der *Wiederersatz des Verlorenen* ist nur durch Zell- und Gewebesneubildung in Form proliferativer Vorgänge gewährleistet. Diese Vorgänge finden ihren morphologischen Ausdruck in vermehrtem Auftreten von Histiocyten und Fibroblasten, was mit zur Ausfüllung des entstandenen Gewebedefektes führt.

Diese Gewebsproliferation geht aber auch mit einem Strukturwandel der nach der Gewebeschädigung stark verquollenen und zum Teil verflüssigten, somit strukturlos gewordenen IZS einher. Wir sehen zunächst die Neubildung eines feinmaschigen kollagenen Fasernetzes. Die kollagenen Fasern nehmen an Dicke zu und formieren sich zu massiveren Bündeln. v. Gaza nimmt an, daß bei der glatten Wundheilung das Bindegewebskollagen nur kolloide Zustandsänderungen ohne tiefer greifende chemische Umsetzungen durchmacht. Es handelt sich bei diesem Vorgang also im wesentlichen um einen Umbau, wobei die vorhandenen Gewebebausteine unmittelbar zum Wiederaufbau Verwendung finden; „sie werden der einen Form entnommen und nach Einschmelzung in die neue gegossen".

Außer diesen Umbauvorgängen der im Schädigungsbereich liegenden paraplastischen Substanz ist aber auch Neubildung und Anbau von IZS deutlich zu verzeichnen, wobei meist auch Ablagerung von Hyalin beobachtet werden kann. Diese für eine Narbenbildung gewissermaßen charakteristische Hyalinisierung kann so starke Grade erreichen, daß eine völlige Maskierung der kollagenen Fasern eintritt.

Durch eingehende Untersuchung von E. Müller konnte nachgewiesen werden, daß das bei entzündlichen Prozessen entstehende bindegewebige Hyalin sich im wesentlichen aus 2 Hyalinarten zusammensetzt, nämlich aus einer Kollagengruppe und einer als Adsorptionshyalin anzusprechenden zweiten Gruppe. Für dieses Adsorptionshyalin konnte E. Müller nachweisen, daß bei Säuerung des Bindegewebes durch adsorptive Bindung von globulinartigen Plasmaeiweißen an gewöhnliches kollagenes Bindegewebe eine charakteristische Hyalinisierung eintritt. Beim Hyalinisierungsvorgang kommt aber neben der adsorptiven Bindung von Eiweißen an präformierte oder neugebildete kollagene Fasern nach den Untersuchungen Müllers auch einer Präcipitatreaktion, durch Ausfällung im Lösungszustand befindlicher Eiweiße als Präcipitathyalin, eine wesentliche Bedeutung zu.

Wie oben bereits erwähnt, tritt bei einer Entzündung nach den Untersuchungen Schades eine Säuerung des Gewebes ein, wobei die Säure von den kollagenen Fasern gebunden wird. Die Säureanhäufung in den Fasern kann so stark sein, daß die Faser selbst wie eine Säure reagiert. Durch diese Säuerung erfährt die kollagene Faser im Gegensatz zur undifferenzierten Grundsubstanz eine deutliche Quellung. Gleichzeitig kommt es an den Gefäßwänden im Entzündungsbereich bei zunehmender kolloider Auflockerung zu einer Permeabilitätsänderung, so daß hochmolekulare Eiweißkörper in flüssiger Form in das

Gewebe austreten können. Vergegenwärtigt man sich, daß die in kolloid-disperser Phase gelösten Eiweißkörper der noch undifferenzierten IZS bei den infolge der Entzündung einsetzenden Veränderungen des p_H eine Annäherung an ihren isoelektrischen Punkt erfahren und somit zum Ausflocken gebracht bzw. aus dem Solzustand in die Gelform und schließlich in feste Form überführt werden können, dann ergibt sich eine Erklärungsmöglichkeit für die vermehrte Ablagerung paraplastischer Substanz im Bereich einer ablaufenden oder abgelaufenen Entzündung.

Die Anpassung des Gesunden an einen dauernd veränderten Zustand wird durch Adaptation des neugebildeten Gewebes an die dem Gewebe gestellten Anforderungen speziell bei besonderer physikalischer und chemisch-physikalischer Beanspruchung, durch einsetzenden Umbau und besondere Gewebsdifferenzierung erreicht werden können. Der morphologisch faßbare Strukturwandel in der ausgebildeten Narbe läßt dann bis zu einem gewissen Grad eine Deutung auf die Art der Beanspruchung des Narbengewebes zu.

Hier sei auf die in letzter Zeit veröffentlichten Untersuchungen von ST. KROMPECHER hingewiesen, wonach bei der Knochenbruchheilung *Knorpelcallus unter ständiger Druckwirkung* im Frakturbereich zur Ausbildung gelangt, während unter *vorherrschender Zugwirkung* sich an der Bruchstelle *faserig kollagenes Bindegewebe* bildet, das eine knöcherne Konsolidierung des Bruches verhindert und zur Pseudarthrosenbildung führt.

Proliferation und Anpassung, d. h. *Adaptation* des Gewebes sind daher wohl vorwiegend als aufbauende *anabole Vorgänge* im Rahmen der mesenchymalen Leistungen anzusehen.

Die wichtigsten bei der Ausbildung eines Granulationsgewebes beteiligten Zellformen und ihre Ableitung vom undifferenzierten jugendlichen Mesenchym soll die schematische Übersicht, wie sie von ROHR gegeben wurde, in Abb. 2 aufzeigen.

Bei der vergleichenden Untersuchung unserer Granulome soll das von ROHR gegebene Schema über die sich von der undifferenzierten, ruhenden jugendlichen Mesenchymzelle ableitenden und weiter differenzierten Zellformen im wesentlichen beibehalten werden. Allerdings wurden von den hier angeführten Zelltypen nur die übernommen, die durch die allgemein üblichen Untersuchungsmethoden leicht im morphologischen Bild erfaßbar sind. Nicht berücksichtigt wurden die Fettzellen, da diese in den Granulomen so gut wie nicht in Erscheinung treten. Gewebsmastzellen sind nur durch besondere Färbemethoden und nach spezieller Fixierung des zu untersuchenden Gewebes einwandfrei nachweisbar, sie wurden daher ebenfalls unberücksichtigt gelassen.

Besonders betont werden muß, daß Fibroblasten und Fibrocyten, jeweils als Einzelzellen gesehen, nur wenig gut und oft gar nicht unterschieden werden können. Die in der Tabelle getroffene Unterscheidung

ist daher auch weniger zahlenmäßig als vielmehr eindrucksmäßig aus dem Gesamtzellbild gewonnen zu verstehen.

Unter Makrophagen wurden entsprechend dem allgemein pathologisch-anatomischen Sprachgebrauch nur diejenigen histiocytären Zellformen verstanden, die bereits eine erkennbare Phagocytose aufweisen. Als AG-Zellen wurden die Angioblasten angesprochen, deren Auftreten durch Capillarsprossung und Gefäßneubildung erfaßt werden kann.

Durch entsprechende Eintragungen in der unten wiedergegebenen Tabelle 2 soll das Vorherrschen oder der Rückgang einzelner Zelltypen

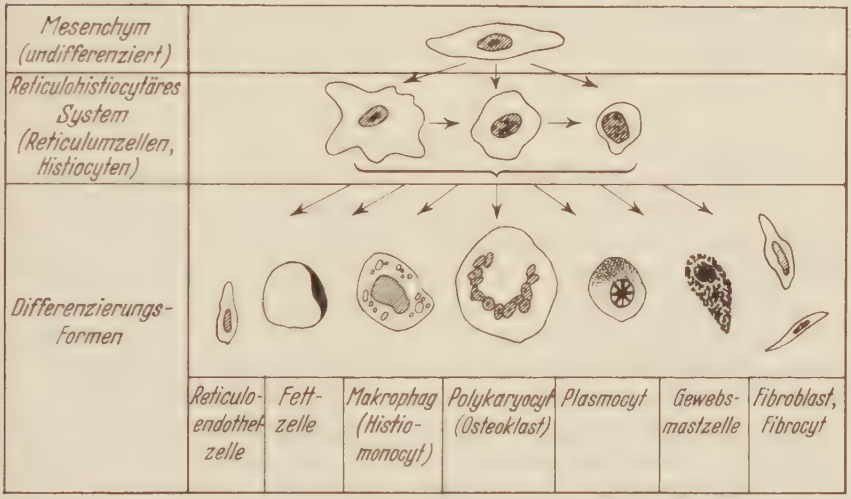

Abb. 2. Ableitung der differenzierten Zellformen von der jugendlichen Mesenchymzelle her. (Schema nach K. Rohr)

im Erscheinungsbild der Granulome je nach ihrem Alter in leicht vergleichbarer Form veranschaulicht werden. Außerdem soll das Verhalten der IZS sowohl im Hinblick auf ihre Menge als auch ihre faserige Strukturierung zum Ausdruck gebracht werden, wie dies aus den im Schema rechts angefügten Kolonnen ersichtlich ist.

Aus der Tabelle 2 ergibt sich im Hinblick auf die *zellige Zusammensetzung der Granulome*, daß die zunächst *nach 10 Tagen* bestehende Zelldichte im wesentlichen durch das Vorherrschen von Histiocyten und Fibroblasten bedingt ist. Angioblasten, Makrophagen und Fremdkörperriesenzellen (FKZ) treten ebenfalls deutlich in Erscheinung, während Plasmazellen und Fibrocyten zu diesem Zeitpunkt das Granulombild nur unwesentlich mitbestimmen. Lymphocyten finden sich noch spärlich, wohingegen polymorphkernige Leukocyten bei den einzelnen Granulomen wechselnd deutlich an Zahl hervortreten. Die zwischen den Zellen liegende IZS ist locker gebaut und in der Hauptmasse undifferenziert, wenn sich auch bereits Neubildung feiner kollagener Fasern in den verschiedenen Granulomen in wechselnder Stärke bemerkbar macht.

Tabelle 2. *Schematische Übersicht über die morphologische Zusammensetzung der Fremdkörpergranulome*

		Aus dem RHS stammende Zelltypen									IZS	
		Undifferenzierte Histiocyten	Fibroblasten	Fibrocyten	AG-Zellen	Makrophagen	FKZ	Plasmazellen	Granulocyten	Lymphocyten	undifferenziert	faserig-differenziert
Ag	10 Tage	+++	+++	+	++	++	−	+	+	+	++	+
	3 Wochen	± ±	± ±	± ±	± ±	± −	± ±	−	±	− ±	−	− −
	6 Monate	±	±	+ ± ±	±	±	±	±	−	− ±	−	− + −
Al	10 Tage	++	+++	++	+	++	+	+	+	+	++	+
	3 Wochen	− +	± ±	± +	± −	±	±	−	±	− − −	−	− −
	6 Monate	±	±	± + ±	+	±	−	± ±	±	− ±	− −	− − −
Fe	10 Tage	+++	+++	+	++	++	++	+	+	++	+	−
	3 Wochen	± ±	± +	± ±	± ±	± ±	±		±	−	−	−
	6 Monate	+	+	+++	++	++	+	+	+	+	++	+
Zn	10 Tage	+++	+++	++	++	++	++	++	+++	++	++	++
	3 Wochen	± ±	± ±	± ± −	± ±	± ±	± ±	± −	−	−	−	−
	6 Monate	++	++	+++	++	++	+	+	+	+++	+	+++
C	10 Tage	+++	+++	+	+	+++	++	+	+	+	++	+
	3 Wochen	± −	± −	± ±	±	± −	±	±	−	−	−	− −
	6 Monate	± −	± ±	± − ±	±	− ±	−	±		−	−	− −

Mengenmäßiges Verhalten: +++ starke Beteiligung, ++ mäßig starke Beteiligung, + geringe Beteiligung, — fehlende Beteiligung.

Drei Wochen nach Versuchsbeginn zeigt sich ein deutlicher Rückgang der Zelldichte in den Granulomen. Unter den das Granulationsgewebe aufbauenden Zellen ist ein augenfälliges Vorherrschen bestimmter Zelltypen nicht eindeutig zu erkennen. Histiocyten, Angioblasten, Makrophagen, FKZ, weniger deutlich auch Plasmazellen sowie Fibroblasten und Fibrocyten finden sich in einem durchaus proportionierten Mengenverhältnis im Zellbild der Granulome. Die Beteiligung der polymorphkernigen Leukocyten und der Lymphocyten betreffend ist eine gewisse Zunahme der Lymphocyten feststellbar. Das zahlenmäßige Verhältnis von Fibroblasten zu den Fibrocyten ist ziemlich ausgeglichen, die auf noch wenig hochdifferenzierter Stufe stehenden Fibroblasten sind in etwa dem gleichen Maß wie die Zelldichte zurückgegangen, während die mehr differenzierten Fibrocyten eine deutliche Zunahme erkennen lassen. An der IZS macht sich jetzt eine gewisse Vermehrung bemerkbar, die weniger dem locker gebauten und undifferenzierten Anteil betrifft. Diese Vermehrung der paraplastischen Substanz ist vielmehr durch eine Zunahme der kollagenen Faserbildung bedingt.

Die *6 Monate* alten Granulome zeigen gewissermaßen einen fortgeschrittenen Vernarbungszustand. Der Zellgehalt ist im ganzen erheblich verringert. Angioblasten, Makrophagen, FKZ und Plasmazellen sind zwar in allen Granulomen noch zu finden, jedoch spärlicher als in den 10 Tage und 3 Wochen alten Granu-

lomen. Histiocyten sind zwar immer noch im Zellbild mitbestimmend, es macht sich jedoch nunmehr ein ganz deutliches Hervortreten des Fibroblasten- und Fibrocytenreichtums bemerkbar. Polymorphkernige Leukocyten sind nur vereinzelt eingestreut, während Lymphocyten in gleicher Weise wie nach 3 Wochen vor allem in den Randgebieten der Granulome in wechselnder Menge in Erscheinung treten.

Die IZS ist in ihrer Gesamtmenge deutlich vermehrt. Vor allem durchziehen reichlich kollagene Fasern und Faserbündel in einem netzförmigen Maschenwerk die Granulome. Es finden sich dabei an den einzelnen Granulomen in verschieden starker Ausprägung hyaline Ablagerungen meist in balkiger Form (Abb. 3 und 5).

Im ganzen ist das Bild der fortschreitend vernarbenden Granulome charakterisiert durch eine Verschiebung im Zellbild nach der fibroblastisch-fibrocytären Komponente hin bei allgemein herabgesetztem Zellgehalt und Vermehrung der nunmehr weitgehend kollagen-faserig differenzierten und zum Teil auch hyalinisierten IZS.

Versuchsserie B

Wieweit sich nun eine Abänderung dieser Zellreaktion einerseits und eine Änderung im Verhalten der Grundsubstanz andererseits durch verändert chemisch-physikalische Verhältnisse im Bereich der gesetzten Metalldepots ergibt, soll in der folgenden *Versuchsserie B* untersucht und gezeigt werden. Die Abänderung der chemisch-physikalischen Verhältnisse im Gewebe sollte bei der Verwendung der gleichen gewebsschädigenden Substanzen wie in der Serie A durch das *Einsetzen einer galvanischen Elementwirkung* erzielt werden. Zu diesem Zweck wurden jeweils an einem Tier zwei verschiedene Fremdkörperdepots als galvanische Elemente angelegt, und zwar in der Kombination Ag—Fe, Ag—Al und C—Zn. Die bei dieser Metall- bzw. Metall-Kohlekombination auftretenden elektrischen Spannungen wurden nach Einstechen entsprechender Metall- bzw. Kohlenstifte in die Subcutis lebender Ratten mit einem empfindlichen Galvanometer gemessen. Es fanden sich dabei für die einzelnen Kombinationen folgende in Millivolt gemessene Spannungen:

Ag (+) — Fe (—) ... 2—2,5 mV,
Ag (+) — Al (—) ... 1—1,5 mV,
C (+) — Zn (—) ... 2—2,5 mV.

Durch diese Versuchsanordnung ist an der als *Kathode wirkenden Metalldepots (Al, Fe und Zn)* eine *zusätzliche Säuerung* im Depotbereich durch vermehrte H-Ionenabspaltung zu der infolge der Fremdkörperentzündung eingetretenen Acidose zu erwarten. An den als *Anode (Ag, C) wirkenden Fremdkörperdepots* hingegen müßte eine der durch die Fremdkörperentzündung bedingten Acidose *entgegenwirkende Alkalisierung infolge HO-Ionenabspaltung* eintreten.

Vergleicht man die histologischen und morphologischen Befunde der *Versuchsserie B* mit der Serie A, dann zeigen sich an den einzelnen Granulomen, die nach Einbringen ganz gleichartiger Fremdkörper und deren gleich langer Einwirkungsdauer zur Ausbildung gekommen sind, eindeutige Unterschiede in ihrem histologischen Bild. Sowohl im Zellbild als auch an der IZS finden sich bei den Elementgranulomen der Serie B von den Normalgranulomen abweichende Befunde, die bei den Ag- und C-Granulomen einerseits und bei den Al-, Fe- und Zn-Granulomen andererseits gemeinsame Züge aufweisen. Wir haben daher die Granulombildung um die als Anode wirkenden Ag- und C-Teilchen und die Granulome um die als Kathode wirkenden Metallteilchen des Al, Fe und Zn zusammengefaßt und in ihrer Bewertung hinsichtlich ihrer abgeänderten Mesenchymreaktion gesondert betrachtet.

An den *als Anode wirkenden Fremdkörperdepots des Ag und der Kohle* zeigt sich nach *10tägiger* Einwirkungsdauer eine zwar nicht sehr hochgradige, immerhin jedoch deutlich erkennbare Abänderung von den Granulombildern der Serie A, die sich an den Elementgranulomen der Serie B in einer *herabgesetzten Zelldichte* bemerkbar macht. Die Reduktion der Zelldichte kommt im wesentlichen durch eine *Verminderung der Histiocyten* zustande, während *Makrophagen, FKZ, Fibroblasten und Fibrocyten, sowie Plasmazellen etwas vermehrt* zu sein scheinen. Im Hinblick auf die mesenchymale Leistung ist die *herabgesetzte Zelldichte als Ausdruck einer verminderten Gesamtzellreaktion* anzusehen, wobei Exsudation und Proliferation stärker eingeschränkt sind, während die resorptiven Vorgänge bis zu diesem Zeitpunkt mehr in den Vordergrund treten, wie sich aus der Makrophagen- und FKZ-Vermehrung schließen läßt.

Die paraplastische IZ-Substanz ist in den Elementgranulomen vermehrt. Im Bereich der Fremdkörperdepots und in ihrer Umgebung liegenden präformierten Fasern sind aufgelockert und verquollen. Es bahnt sich in der paraplastischen Substanz innerhalb der Granulome zwar eine Faserneubildung an, im ganzen zeigt sich aber nur eine geringe Neigung zur Verfestigung und faserigen Strukturierung, so daß die *IZS* im wesentlichen *lockerer und undifferenzierter* erscheint *als in den Normalgranulomen.*

Auch *nach 3 Wochen* zeigen die Element-Ag- und C-Granulome eine im Vergleich zu den Normalgranulomen *herabgesetzte Zelldichte.* Die *Differenzierung der Granulomzellen ist eindeutig vermehrt* durch stärkeres Hervortreten von Makrophagen, FKZ und Fibroblasten, sowie Fibrocyten, bei zahlenmäßigem Rückgang undifferenzierter Histiocyten. Die vermehrte IZS weist geringere Faserbildung als im Normalgranulom auf, sie besteht im größeren Teil aus noch wenig strukturierter lockerer Grundsubstanz.

Am augenfälligsten sind die Unterschiede in den Granulombildern *nach Ablauf von 6 Monaten.* Jetzt kommt ganz eindeutig bei auch weiterhin *vermindertem Zellgehalt* eine klar *hervortretende fibroblastische Komponente* zutage, wobei im wesentlichen die Fibrocyten das Bild beherrschen. Darüberhinaus findet sich *die IZS* auch jetzt *erheblich vermehrt*, wobei die faserige Struktur allerdings etwas stärker wird, bei plumperer Faserbildung. Es ist aber auch noch unstrukturierte Grundsubstanz nachweisbar, die am Normalgranulom zu diesem Zeitpunkt kaum noch erkennbar war (Abb. 4).

Zusammenfassend ergibt sich *an den anodisch wirkenden Ag- und C-Granulomen* eine *Verschiebung in den histiologischen Bildern gegen-*

über den *Normalgranulomen*, die sich in einer *Verminderung der Zelldichte bei stärkeren Hervortreten der differenzierteren Zelltypen* manifestiert. Dadurch gewinnt man, was die reine Zellreaktion betrifft, den Eindruck einer besseren Gewebstoleranz gegen die eingebrachten anodisch wirkenden Fremdkörper. Die verminderte Zellreaktion findet ihren Ausdruck, soweit sich aus dem Zellbild schließen läßt, in einer herabgesetzten Exsudation und einer teilweise auch geringeren Proliferation bei ziemlich rasch einsetzender und vermehrter Differenzierung der Granulomzellen.

Die Zunahme der lockeren und unstrukturierten IZS, sowie die anfänglich geringe Neigung zur faserigen Differenzierung und Verfestigung deuten auf eine Verschiebung in ihrem chemisch-physikalischen Gefüge hin, die wir mit der alkalisierenden Anodenwirkung der Fremdkörperdepots im Zusammenhang bringen und auf die später noch näher einzugehen sein wird.

Die als Kathode wirkenden Metalldepots des Al, Fe und Zn lassen *nach 10 Tagen* eine erheblich *stärkere Zellreaktion* erkennen, die in einer Vermehrung und größeren Zelldichte des zur Ausbildung gelangten Granulationsgewebes zum Ausdruck kommt. Die differenzierten Zelltypen, wie Makrophagen, FKZ und Fibroblasten bzw. Fibrocyten treten gegenüber den undifferenzierten Histiocyten deutlich zurück, so daß das Granulationsgewebe großzelliger wird, wobei auch mehrere polymorphkernige Leukocyten, Plasmazellen und besonders Lymphocyten in Erscheinung treten. Die Gewebsreaktion läßt auf eine vermehrte Exsudation und auf vermehrte Proliferation schließen, während die resorptiven Vorgänge mehr in den Hintergrund treten. *Die IZS* ist im Vergleich zu den Normalgranulomen im ganzen *vermehrt*. Es macht sich in ihr eine *stärkere Faserbildung* bemerkbar. Von Hyalinisierung ist jetzt noch nichts nachweisbar.

Nach 3 Wochen finden sich Abweichungen in den Granulombildern in ganz ähnlicher Weise wie nach 10 Tagen. Auch jetzt ist immer noch eine *vermehrte Granulationsgewebsbildung* mit größerer Zelldichte des neugebildeten Gewebes erkennbar. Im Zellbild ist allerdings ein Wandel festzustellen, insofern, als nunmehr die differenzierten Zelltypen der Makrophagen, FKZ, vor allem aber der Fibroblasten und Fibrocyten mehr in den Vordergrund treten. Es zeigt sich also bei gesteigerter Proliferationstendenz auch eine zunehmende Resorption bei etwas verminderter Exsudation, worauf der Rückgang der polymorphkernigen Leukocyten und Plasmazellen hindeutet. Die *IZS* zeigt eine sehr *deutliche Vermehrung*, sie ist *stärker faserig strukturiert*; von lockerer Grundsubstanz ist kaum noch etwas zu sehen. Beim Aluminium findet sich eine besonders deutlich ausgeprägte und *vermehrte Hyalinisierung*.

Die *6 Monate alten Granulome* lassen ein Vernarbungsstadium erkennen. Der *Zellgehalt* ist jetzt *reduziert* und *geringer als in den Normalgranulomen*. Von undifferenzierten Histiocyten ist kaum noch etwas zu sehen. Das Zellbild wird im wesentlichen von Fibrocyten, denen Fibroblasten beigemengt sind, beherrscht; auch einzelne Makrophagen, FKZ und Plasmazellen sind noch erkennbar. Bemerkenswert ist eine stärkere lymphatische Reaktion um alle Granulome der als Kathode wirkenden Metalldepots. Besonders deutlich wird diese lymphatische Reaktion nach 3 Wochen, während sie nach 6 Monaten etwas abgeschwächt erscheint. Die *IZS* in den narbig umgewandelten Granulomen ist *stark vermehrt*. Es fällt vor allem die Ausbildung der ziemlich plumpen Faserbündel auf, und

besonders im Zentrum der Granulome besteht eine *starke Hyalinisierung*, so daß die faserige Struktur fast völlig maskiert wird. Von locker gebauter undifferenzierter Grundsubstanz ist nichts mehr nachweisbar (Abb. 6).

Bei zusammenfassender Betrachtung zeigt sich *im Kathodenbereich* der experimentell gesetzten, als galvanische Elemente wirkenden Fremdkörperdepots eine recht deutliche Abänderung der Mesenchymreaktion im Vergleich zu dem Normalgranulom. Die Granulombilder weisen durch ihre vermehrte Zelldichte auf eine *stärkere Zellreaktion* hin, wobei anfänglich undifferenzierte Zelltypen in Form von Histio-

Tabelle 3

Galvanische „Element"-Granulome im Vergleich zu den Normalgranulomen		Granulationsgewebe			IZS		
		differenziert		undifferenziert	Faserbildung	undifferenziert	Hyalin
10 Tage	Anode (Ag und C)	±	−	−	○	+	○
	Kathode (Al, Fe und Zn)	−	+	+	+	−	○
3 Wochen	Anode (Ag und C)	+	−	−	−	+	○
	Kathode (Al, Fe und Zn)	+	+	−	−	+	+
6 Monate	Anode (Ag und C)	+	−	−	−	+	○
	Kathode (Al, Fe und Zn)	+	−	−	++	−	++

cyten überwiegen und eine vermehrte exsudative Komponente in Erscheinung tritt. Im weiteren Verlauf kommt es dann zum Vorherrschen proliferativer und resorptiver Vorgänge bei immer noch deutlich vermehrtem Zellgehalt. Die *nach 6 Monaten eintretende, geradezu überschießende Vernarbung* ist jetzt bei Reduktion des Zellgehaltes und *stärkerer Fibroplasie* durch eine besonders ausgeprägte, die faserige Struktur der IZS maskierende *Hyalinisierung* gekennzeichnet.

Nachdem wir Abänderungen der Mesenchymreaktion an den Elementgranulomen durch vergleichende Untersuchung mit den Normalgranulomen feststellen konnten, sind nun die sich ergebenden Unterschiede in den Granulombildern an den anodischen Substanzen einerseits und dem Zellbild der Granulome an den kathodischen Substanzen andererseits von besonderem Interesse. Die Tabelle 3 soll in schematischer Zusammenfassung die wesentlichen Unterschiede in den Granulombildern im Vergleich zu den Normalgranulomen aufzeigen. Aus

dieser tabellarischen Übersicht ergibt sich auch eine gute Vergleichsmöglichkeit zwischen den unter Anodenwirkung und den unter Kathodenwirkung entstandenen Granulomen.

Die in den kleinen Rechtecken eingetragenen Zeichen geben die Zunahme (+ , ++) oder Verminderung (—) des Granulationsgewebes und der gesamten Intercellulärsubstanz (IZS) im Vergleich zu den Normalgranulomen wieder. Die rechts und links tiefer gestellten Zeichen sollen die eindrucksmäßig gewonnene stärkere (+) oder verminderte (—) Differenzierung im Granulombild anzeigen. Die tiefer gesetzten Zeichen in der Spalte für die IZS geben die etwa gleichbleibende (¯), vermehrte (+) oder verminderte (—) Faserbildung, Menge der undifferenzierten IZS und etwaige Hyalinisierung der IZS im Vergleich zu den gleichartigen Normalgranulomen an.

Aus den vorher wiedergegebenen Befunden deren wesentlichste und charakteristische Merkmale in der Tabelle 3 zusammengefaßt sind, zeigt sich im *Hinblick auf die Zellreaktion folgendes Bild.*

An den als *Anode wirkenden Ag- und C-Depots* tritt während der ganzen Versuchsdauer von 6 Monaten eine *Abschwächung* der *Zellreaktion* ein, bei deutlich *stärkerer Zelldifferenzierung.*

An den als *Kathode wirkenden Metalldepots (Al, Fe und Zn)* findet sich bis zur 3. Woche eine gegensätzliche *Vermehrung der Zellreaktion* mit *überwiegend undifferenzierten Zelltypen.* Während im Vernarbungsstadium nach 6 Monaten auch an der Kathode die zellige Reaktion eine dem Anodenbereich entsprechende Verminderung bei stärker hervortretender Differenzierung der einzelnen Zelltypen aufweist.

Die *IZS im Bereich der Anode* läßt *anfänglich eine Massenzunahme bei Überwiegen der undifferenzierten Grundsubstanz* erkennen. *An der Kathode* hingegen tritt eine *stärkere faserige Differenzierung* in der ebenfalls mengenmäßig *vermehrten IZS* deutlich hervor. Im weiteren Verlauf kommt es dann nach vorübergehendem mengenmäßigem Überwiegen der IZS an der Kathode zu einer eindeutig starken Vermehrung der IZS, sowohl an der Kathode als auch an der Anode, wobei allerdings im *anodischen Granulom die undifferenzierte und lockere Grundsubstanz überwiegt und Hyalinisierung nicht auftritt. An der Kathode* hingegen *tritt die undifferenzierte Grundsubstanz zugunsten der Faserbildung in den Hintergrund*, bei gleichzeitig weiter fortschreitender und *sich steigernder Hyalinisierung* (vgl. Abb. 4 mit 6).

Diese Unterschiede der Granulombilder im Anoden- bzw. im Kathodenbereich sind offenbar durch die infolge der Elementwirkung eintretende Alkalisierung an der Anode und der Säuerung an der Kathode zu erklären.

An den Ag- und C-Depots kommt es *durch die Anodenwirkung zu einer Alkalisierung des Gewebes*, die der Acidose, welche durch die ein-

tretende Fremdkörperentzündung ausgelöst wird, entgegenwirkt. Wir glauben daher, daß die Verminderung der Zellreaktion und die schneller einsetzende Zelldifferenzierung durch eine Reizabschwächung infolge der gleichzeitigen eintretenden alkalisierenden Anodenwirkung des Fremdkörpers bedingt ist.

Die Vermehrung der IZS und ihre relativ geringe Neigung zur Verfestigung und zur faserigen Strukturierung scheint die Ursache ebenfalls in der alkalisierenden Anodenwirkung zu haben. Die Alkaliwirkung im Gewebe verhindert gewissermaßen das Ausflocken der in kolloid-disperser Phase gelösten Eiweißkörper der Grundsubstanz. Sie bleiben im Solzustand, ohne in feste Form übergeführt zu werden. Desgleichen ist im Anodenbereich keinerlei Hyalinisierung zu erkennen, da eine stärkere Säuerung des Bindegewebes verhindert wird und somit die vorher beschriebene adsorptive Bindung ausflockender globulinartiger Eiweißkörper an die kollagenen Fasern in Form einer Hyalinisierung ausbleibt.

Ganz in gegensätzlicher Weise und gleichzeitig unsere Annahme bestätigend tritt *an den Al, Fe- und Zn-Depots eine überschießend starke Zellreaktion* mit verzögerter Zelldifferenzierung ein. *Durch die kathodisch wirkenden Metalldepots* wird eine *zusätzliche Säuerung* zu der infolge der FK-Entzündung eintretenden Acidose bewirkt, wodurch eine *Verstärkung des Fremdkörperreizes eintritt.*

Die im Kathodenbereich liegende IZS erfährt durch die starke Übersäuerung des Gewebes eine zusätzliche Vermehrung infolge Austrittes von Plasmaeiweißen aus den stärker wandgeschädigten Gefäßen. Durch die verstärkte Acidose wird ein Ausflocken der Eiweißkolloide begünstigt und gleichzeitig die Adsorption an kollagene Fasern in Form einer stärker hervortretenden Hyalinisierung beschleunigt.

Wie aus den dargelegten Befunden hervorgeht, kann die Mesenchymreaktion im Bereich eines Gewebeschadens durch „Milieuänderung" infolge vermehrter Säuerung oder Abschwächung der hohen entzündungsbedingten Gewebsacidität eine deutliche Abwandlung erfahren. *Vermehrte Säuerung führt zu einer Verstärkung der Mesenchymreaktion mit Verzögerung der Vernarbung.* Die später zur Ausbildung kommende *Narbe ist massiver, fester und stark hyalinisiert.* Die infolge Anodenwirkung eintretende *Alkalisierung* führt zu einer weniger starken *Mesenchymalteration*; durch die *schneller einsetzende Zelldifferenzierung tritt die Vernarbung schneller ein, die Narbe* ist zwar *vermehrt*, jedoch etwas *weniger fest* und *nicht hyalinisiert.*

Inwieweit nun im Organismus selbst liegende, endogene Faktoren die Mesenchymreaktion am Ort einer Gewebsschädigung beeinflussen und abändern können, soll in den folgenden Versuchsserien gezeigt

werden. Zu diesem Zweck wurde eine Hormonbehandlung mit Cortison bei den Versuchstieren durchgeführt.

Gerade von den Nebennierenrindenhormonen, speziell vom Cortison und dem Desoxycorticosteron (DOCA) ist bekannt, daß sie die Mesenchymreaktion in ganz auffälliger Weise beeinflussen können. Während das *DOCA zu einer Vermehrung und Steigerung der Bindegewebsreaktion* führt (Selye u. Mitarb., Taubenhaus, Amromin, Köhler, Pirani, Fassbender, Meier u. Mitarb. u. v. a. m.) ist vom *Cortison eine ausgesprochen mesenchymhemmende Wirkung* bekannt. Diese histoplegische Wirkung findet heute in ausgedehntem Maß bei verschiedenen entzündlichen Erkrankungen ihre therapeutische Ausnutzung. Die darüber erschienene Literatur ist kaum noch zu übersehen, es seien hier auch nur einige Autoren angeführt: Hench u. Mitarb., Selye, Berthrong, Rich. Griffith, Germuth u. Mitarb., Daugherty u. Schneebeli, Spain u. Mitarb., Meier u. Mitarb., Opsahl, I. Mahaux, Seifter u. Mitarb. u. v. a. m. Auch der Verfasser selbst hat in kurzer und gedrängter Form über die Abänderung der Bindegewebsreaktion unter Cortisonwirkung und ihre Bedeutung für den Heilungsverlauf auf dem Mittelrheinischen Chirurgenkongreß 1955 berichtet.

Versuchsserie C (Cortison)

In der folgenden Versuchsserie C wurden I. Implantationen von einfachen Ag-, Al- und Fe-Deports vorgenommen und II. Depotkombinationen zur Erzeugung galvanischer Elementwirkung gesetzt, in Form von Ag—Fe bzw. Ag—Al und C—Zn-„Elementdepots". Alle diese Tiere (Ratten) erhielten 3 Wochen lang Cortison in Kristallsuspension injiziert, so daß die Tiere nach 10 Tagen 30 mg, nach 3 Wochen 75 mg Cortison erhalten hatten.

Die vergleichenden Untersuchungen an histologischen Schnitten verschiedener Färbung nach 10 Tagen, 3 Wochen und 6 Monaten mit den cortisonunbehandelten Tieren der Versuchsserien A und B ergaben folgende Resultate.

I. Tiere, bei denen Metall bzw. Kohle als Einzeldepot gesetzt worden ist

a) Nach 10 Tagen ist im Bereich eines jeden der Fremdkörperdepots (Ag, C, Al, Fe) eine ganz wesentliche Herabminderung der mesenchymalen Zellreaktion festzustellen. Die Metall- und Kohlenpartikel liegen im Gewebe ziemlich dicht gepackt und lassen in ihrer Umgebung eine in engen Grenzen variierende, im ganzen aber nur geringe Reaktion erkennen.

Die Befunde am *Ag- und C-Depot* zeigen ein nahezu völlig übereinstimmendes Bild. Es finden sich hier einige Histiocyten, sehr wenig Makrophagen und vereinzelte FKZ. Beim Ag erkennt man kleinste zentrale Nekrosen. Die IZS, es handelt sich offenbar um hier liegende präformierte kollagene Faserbildung, ist in mäßigem Grade aufgelockert und verquollen. Im Vergleich zu den unbehandelten Granulomen gleichen Alters ist sowohl die Granulationsgewebsbildung als

auch die Ablagerung der IZS betreffend, eine starke Verminderung festzustellen, wobei die Granulationsgewebsbildung eine stärkere Reduktion aufweist.

Am *Al- und Fe-Depot* bietet sich ein ganz ähnliches Bild wie beim Ag und C. Die Zellreaktion an diesen Depots ist allerdings etwas deutlicher indem mehrere Histiocyten in Erscheinung treten. Am Al-Depot finden sich auch noch kleinere lymphoide Zellelemente eingestreut. Die nekrotisierende Wirkung dieser beiden Metalle auf das unmittelbar umgebende Gewebe ist etwas stärker als beim Ag und C, wenn sie auch beim Aluminium nicht ganz so deutlich wie beim Eisen imponiert. Die Auflockerung und Verquellung der IZS der im Depotbereich liegenden kollagenen Faserbündel ist etwas stärker ausgeprägt, wodurch diese Metallteilchen nicht ganz so dicht gelagert sind wie das Ag und C.

Gegenüber den cortisonfreien Al- und Fe-Granulomen besteht ebenfalls eine starke Reduktion der Mesenchymreaktion, die allerdings eine deutlichere Ausprägung wie beim Ag und C zeigt. Man muß allerdings berücksichtigen, daß die primäre Bindegewebsreaktion bei den beiden Metallen Al und Fe auch am unbehandelten Granulom stärker in Erscheinung trat.

An der IZS ist im ganzen eine Verminderung derselben wahrzunehmen, wobei ein völliges Fehlen der Faserbildung erkennbar ist, dadurch tritt die undifferenzierte IZS stärker in Erscheinung, sie ist relativ vermehrt.

b) Die 3 Wochen lang mit Cortison behandelten Tiere zeigen im Vergleich mit den unbehandelten an den Fremdkörperdepots ebenfalls eine starke Herabminderung der mesenchymalen Zellreaktion. Auch die IZS ist vermindert, wenn auch nicht in dem ausgesprochen starken Maß wie die Zellreaktion. Vor allem ist die Faserneubildung erheblich eingeschränkt.

Die vergleichende Untersuchung der einzelnen Fremdkörperdepots zeigt auch jetzt wieder weitgehende Übereinstimmung der Befunde an den Ag- und C-Granulomen, sowie im Bereich der Al- und Fe-Depots.

Am *Ag- und C-Depot* finden sich Unterschiede gegenüber den anderen Metalldepots, die im wesentlichen die IZS betreffen. Die IZS zeigt in diesen Granulomen in ihrer Gesamtheit ein nur wenig durch Faserbildung strukturiertes Bild, so daß der Eindruck einer relativen Zunahme undifferenzierter Grundsubstanz entsteht. Gleichzeitig macht sich eine etwas stärkere Verquellung der offenbar präformierten Faserbündel in der Umgebung bemerkbar.

Um die im Gewebe liegenden *Al- bzw. Fe-Teilchen* ist die zellige Reaktion im Vergleich zu den unbehandelten Tieren ebenfalls wesentlich herabgesetzt. Gegenüber den Ag- und C-Depots ist die Zelldichte nur ganz geringgradig vermehrt. Es treten hier etwas mehr undifferenzierte Zelltypen (Histiocyten) in Erscheinung. Ein deutlicherer Unterschied ergibt sich in der IZS. Hier ist beim Aluminium weniger, beim Fe deutlicher eine Gesamtverminderung der IZS festzustellen, wobei aber die faserige Differenzierung im Vergleich mit den unbehandelten Granulomen noch weiter als dies beim Ag- und C der Fall ist, zurückbleibt. Von einer Hyalinisierung ist nichts festzustellen. Die IZS wirkt im ganzen lockerer, ungeordneter und ausgesprochen unstrukturiert.

c) Bei den 6 Monate im Versuch stehenden Tieren wurde die Cortisonzufuhr nach 3 Wochen abgesetzt und dann die einzelnen Fremdkörpergranulome untersucht.

Im Vergleich zu den unbehandelten *Ag- und C-Granulomen* ergibt sich auch jetzt wieder eine immer noch stark reduzierte zellige Reaktion. Unter den Zellelementen der cortisonbehandelten Tiere finden sich in den vernarbenden Granulomen jetzt relativ vermehrt Fibroblasten und Fibrocyten, die jedoch im Vergleich zu den Normalgranulomen immer noch in stark verringerter Anzahl vorhanden sind. Die IZS ist in ihrer Gesamtmenge gegenüber dem nicht vorbehan-

delten Granulom etwas vermehrt. Ihre faserige Struktur ist weniger deutlich. Die undifferenzierte und lockere Grundsubstanz überwiegt, Hyalinisierung ist kaum erkennbar.

Bei den *6 Monate alten Al- und Fe-Depots* ergeben sich zwar graduelle Unterschiede in der zelligen Reaktion und im Verhalten der IZS. Diese Unterschiede betreffen jedoch nicht das Wesen des Strukturbildes. So zeigt sich bei beiden Metallen eine deutliche Herabsetzung der Zelldichte im Granulombild gegenüber den unbehandelten Tieren. Es ist auch hier zum Unterschied vom Ag und C eine Verschiebung im Differenzierungsgrad des Zellbildes weder nach der einen noch

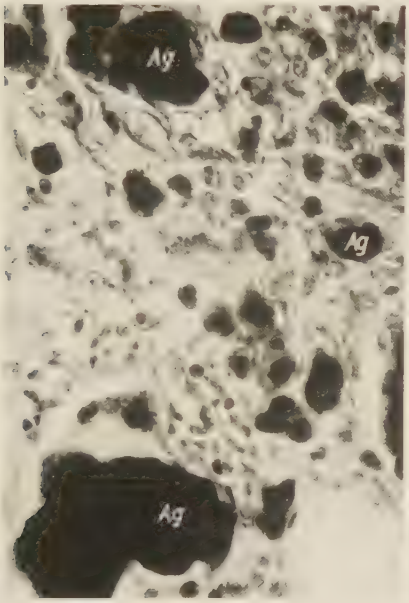

Abb. 3

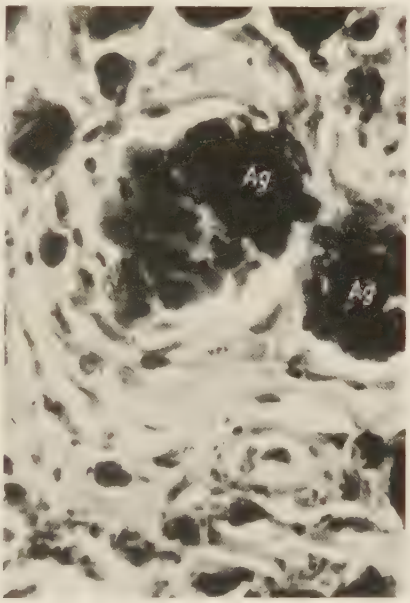

Abb. 4

Abb. 3. 6 Monate altes Silbergranulom, relativ zellreich mit mäßig viel IZS. *Ag* Silberteilchen. (Starke Vergr. Azanfärbung)

Abb. 4. 6 Monate altes Silber-Element-Granulom, geringer Zellgehalt bei vermehrter IZS. *Ag* Silberteilchen. (Starke Vergr. Azanfärbung)

nach der anderen Seite hin erkennbar. Die IZS ist im Vergleich zu den unbehandelten Granulomen auch hier sehr stark reduziert. Die spärlichen Faserbündel lassen eine stärkere Verquellung erkennen, so daß die IZS als locker gebaut und nur geringgradig faserig differenziert erscheint. Durch das Überwiegen der undifferenzierten Grundsubstanz entsteht der Eindruck einer relativen Vermehrung derselben. Die in den unbehandelten Granulomen ausgesprochen starke Hyalinisierung, wie sie auch beim Ag- und C-Depot der Serie A erkennbar ist, fehlt bei Cortisonwirkung nahezu völlig (Abb. 8, vgl. mit Tabelle 5).

Da nach unseren bisherigen Untersuchungsergebnissen die Gewebsreaktion auf den spezifischen und unspezifischen Fremdkörperreiz in fast gleicher Weise durch Cortisonzufuhr stark herabgesetzt erscheint, ist es von besonderem Interesse zu prüfen, ob auch die durch galvani-

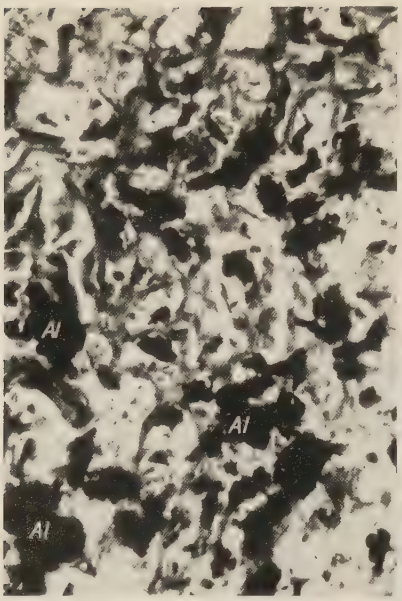

Abb. 5

Abb. 6

Abb. 5. 6 Monate altes Aluminiumgranulom, faseriges Maschenwerk mit eingelagerten Aluminiumteilchen (*Al*). (Starke Vergr. Azanfärbung)

Abb. 6. 6 Monate altes Aluminium-Element-Granulom, vermehrte und stärker ausgebildete Faserbündel und dadurch weiter auseinandergedrängte Aluminiumpartikel (*Al*). (Starke Vergr. Azanfärbung)

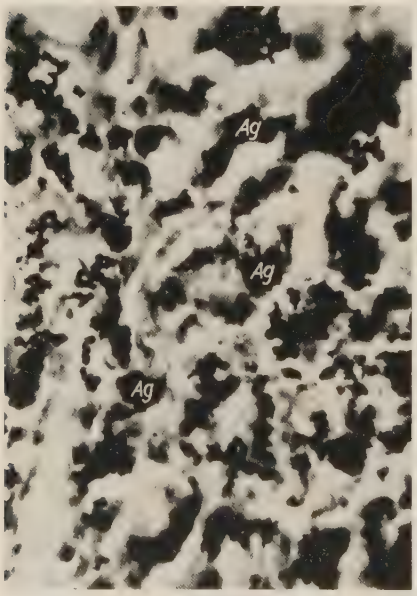

Abb. 7

Abb. 8

Abb. 7. 6 Monate altes Silber-Cortison-Element-Granulom, geringer Zellgehalt bei geringer Faserbildung zwischen den Silberpartikeln (*Ag*). (Starke Vergr. Azanfärbung)

Abb. 8. 6 Monate altes Aluminium-Cortison-Granulom, geringer Zellgehalt und geringe Faserbildung zwischen den Aluminiumteilchen (*Al*). (Starke Vergr. Azanfärbung)

sche Elementwirkung eintretende Abänderung der Mesenchymreaktion durch Cortison beeinfluß wird. Die Untersuchungsergebnisse zum Teil vorwegnehmend, kann hierzu gesagt werden, daß die Unterschiede zwischen den anodisch und den kathodisch wirkenden Fremdkörperdepots nach Cortisongabe gleichsam verwischt werden. Abweichungen im Bild der unter Cortisoneinwirkung entstandenen Fremdkörpergranulome im Vergleich zu den einfachen Cortisongranulomen sind in weit weniger ausgeprägter Form nachweisbar als dies vergleichsweise bei den normalen Fremdkörpergranulomen und den Elementgranulomen der Serie B der Fall ist.

II. Tiere die jeweils zwei als galvanisches Element wirkende Fremdkörperdepots unter gleichzeitiger Cortisonwirkung tragen

a) Nach 10tägiger Versuchsdauer findet sich an den *anodisch wirkenden Ag- und C-Depots* im Vergleich zu den Normalgranulomen eine Herabsetzung der Zelldichte in ähnlicher Weise wie bei den einfachen Fremdkörperdepots der cortisonbehandelten Tiere. Allerdings ist die Zellreaktion jetzt unter Elementwirkung noch nicht ganz so stark abgeschwächt. Unter den Zellelementen sind es vor allem die undifferenzierten Formen der Histiocyten, denen auch einige Makrophagen zugesellt sind, die hier mehr in den Vordergrund treten. Fibroblasten oder Fibrocyten und Fremdkörperriesenzellen sind kaum zu erkennen. Im Zentrum der Granulome finden sich etwas vermehrte Nekrosen. Die präformierte, faserig kollagene IZS weist eine stärkere Auflockerung und Verquellung auf. Faserneubildung läßt sich noch nicht erkennen. Die IZS ist gegenüber den einfachen Ag- und C-Granulomen deutlich vermindert.

Im Bereich der kathodisch wirkenden Metalle, *Al, Fe und Zn* findet sich ebenfalls eine Verminderung der Zellreaktion, wenn diese auch nicht ganz so ausgesprochen ist wie beim einfachen Cortisondepot dieser Metalle, und zwar sind es sowohl die differenzierten als auch die undifferenzierten Zellformen, die in gleicher Weise an Zahl verringert sind. Nekrosenbildung ist lediglich beim Zn in etwas verstärktem Maße zu sehen. Die IZS entspricht mengenmäßig den einfachen und unbehandelten Fremdkörperdepots, sie ist also gegenüber den einfachen Cortisongranulomen vermehrt, wobei sich eine Zunahme der undifferenzierten, stark aufgelockerten Grundsubstanz zeigt, während Neubildung faseriger Elemente fast völlig fehlt. Hyalinisierung ist bei allen Depots nicht zu sehen.

b) Nach 3 Wochen langer Element- und Cortisonwirkung findet sich bei den *anodischen Substanzen des Ag und C* ebenfalls wieder eine deutliche Herabsetzung der Zelldichte an den Granulomen, wenn diese auch nicht ganz so stark reduziert ist wie bei den einfachen Cortisongranulomen gleichen Alters. Im Vergleich mit den einfachen Normalgranulomen betrifft die Herabminderung im Zellbild die weiter differenzierenden Zellformen in gleicher Weise wie die noch undifferenzierten Histiocyten.

Die IZS läßt eine mengenmäßige Verminderung erkennen, die den einfachen Cortisongranulomen entspricht. Es zeigt sich an der IZS eine Neigung zur Hyalinisierung der Faserbündel, welche aber gegenüber den Normalgranulomen deutlich reduziert ist.

Beim *Al-, Fe und Zn* findet sich im gleichen Zeitraum ein Rückgang der Zelldichte, wobei sowohl die undifferenzierte als auch die fibroblastische Komponente des Zellbildes in gleicher Weise betroffen sind. Diese Verminderung der Zell-

reaktion ist allerdings nicht so stark ausgeprägt wie beim einfachen Cortisongranulom. Im Zellbild bestehen zwischen den Anodendepots des Ag und C und den Kathodendepots keine wesentlichen Unterschiede.

Die IZS entspricht in ihrer Menge etwa dem Normalgranulom, während sie beim einfachen Cortisongranulom im Vergleich zu den Normalgranulomen vermindert war. Der Unterschied zu den anodischen Substanzen ist nicht sehr augenfällig, es findet sich lediglich etwas mehr IZS, wobei die unstrukturierte Grundsubstanz überwiegt. Die Faserneubildung ist ebenfalls deutlich eingeschränkt und die Hyalinisierung etwa in dem gleichen Maß wie bei den Normalgranulomen nach 3 Wochen vermehrt.

c) Die 6 Monate alten Elementgranulome zeigen nunmehr, nachdem sie 3 Wochen lange unter Cortisonwirkung gestanden hatten, etwas deutlichere Unterschiede in den histologischen Bildern, sowohl im Vergleich zu den cortisonfreien Elementgranulomen als auch im Vergleich mit den einfachen Cortisongranulomen und dem Normalgranulom. Die Granulombilder um die *anodisch wirkenden Ag- und C-Teilchen* zeigen gegenüber dem Normalgranulom eine deutlich herabgesetzte Zelldichte. Im Vergleich zu den Elementgranulomen ohne Cortison ergibt sich ebenfalls eine wenn auch nur geringe Verminderung des Zellgehaltes, während vergleichend mit den reinen Cortisongranulomen die Zellreaktion jetzt unter der Elementwirkung vermehrt ist. Was die Differenzierung der Granulomzellen betrifft, so ist gegenüber den Normalgranulomen eine Verschiebung weder nach den jugendlichen undifferenzierten Formen noch nach der fibroblastischen Seite erkennbar. Die IZS zeigt eine stärkere Zunahme, die etwas hinter dem cortisonfreien Elementgranulom zurückbleibt. Es zeigt sich an ihr eine Vermehrung der undifferenzierten und lockeren Grundsubstanz, während die faserige Differenzierung den Normalgranulomen entspricht. Es findet sich jetzt allerdings eine stärkere Neigung zu balkiger Hyalinisierung, wie sie an allen Granulomen gleichen Alters bei diesen Substanzen bisher nicht festgestellt werden konnte (Abb. 7).

Die Granulombildung um die *kathodisch wirkenden Metalle Al, Fe und Zn* sind in ihrem Zellgehalt gegenüber den Normalgranulomen gleichen Alters ebenfalls etwas reduziert. Dabei tritt die Zellverminderung an den differenzierten und undifferenzierten Formen in gleich starker Weise in Erscheinung. Die IZS weist wie bei den anodischen Substanzen des Ag und C auch hier an dem kathodisch wirkenden Al, Fe und Zn eine Massenzunahme auf. Die Faserbildung ist etwa in gleicher Stärke wie bei den Normalgranulomen erkennbar, allerdings sind die Faserbündel stärker verquollen und in etwas vermehrte lockere und undifferenzierte Grundsubstanz eingebettet. Es ergibt sich dadurch eine geradezu ungeordnetes Bild mit geringerer Neigung zu Verfestigung der Grundsubstanz. Die bei den Elementgranulomen sehr stark hervortretende Hyalinisierung im Kathodenbereich ist hier deutlich vermindert.

Bei den cortisonbehandelten Tieren, finden wir, wenn wir die Ergebnisse überblicken, an den *einfachen Cortisongranulomen* (*I*) eine besonders augenfällige und starke Reduktion der gesamten mesenchymalen Zellreaktion. Nach 10 Tagen ist sie in fast gleicher Weise wie nach 3 Wochen, aber auch noch nach Absetzen der Cortisonbehandlung knapp 5 Monate später durch eine stark verminderte Granulationsgewebsbildung gekennzeichnet. Während bis zum 10. Tage fast jegliche Zellreaktion unterbleibt, können wir nach 3 Wochen eine Granulationsgewebsbildung erkennen, wobei die Granulomzellen sich

im wesentlichen als undifferenzierte Histiocyten erweisen, zu denen sich einige Fibroblasten gesellen.

Makrophagen und FKZ sowie Plasmazellen, polymorphkernige Leukocyten und auch Lymphocyten treten kaum in Erscheinung. Nach 6 Monaten, das ist 5 Monate nach Aufhören der Cortisonbehandlung, zeigt das im Vergleich zu den Normalgranulomen deutlich zellärmere vernarbende Granulationsgewebe einen immer noch ziemlich lockeren Bau. Undifferenzierte Histiocyten sind nur noch wenige vorhanden, dagegen finden sich mehrere Fibroblasten und Fibrocyten. Insgesamt

Tabelle 4

Cortisongranulome im Vergleich zu den Normalgranulomen	Granulationsgewebe			I Z S		
	differenziert		undifferenziert	Faserbildung	undifferenziert	Hyalin
10 Tage		=			−	
3 Wochen		=			−	
6 Monate		−			+	

gewinnt man den Eindruck einer erheblichen Zellreaktionshemmung, die auch noch lange Zeit nach der Cortisonzufuhr anhält. Exsudative und resorptive sowie proliferative Vorgänge sind durch das Cortison in ziemlich gleicher Weise eingeschränkt.

Tabelle 4 zeigt den Vergleich der einfachen Cortisongranulome mit den Normalgranulomen. Aus dieser schematischen Darstellung ist die starke Hemmung der Mesenchymreaktion durch die Cortisonwirkung ersichtlich (starke Hemmung: , deutliche Hemmung: − , Zunahme: · , unveränderliches Verhalten gegenüber den Normalgranulomen:).

Besonders bemerkenswert erscheint uns das Verhalten der IZS. Diese läßt in den ersten 3 Wochen ebenfalls eine mengenmäßige Reduktion erkennen, wenn auch die Verminderung nicht so ausgesprochen deutlich ist, wie an der Zelldichte des Granulationsgewebes. Neubildung kollagener Fasern fehlt bis zur 3. Woche nahezu völlig. Die unstrukturierte und lockere Grundsubstanz scheint von präformierten Fasern zu stammen, sie ist relativ vermehrt. Nach 6 Monaten ist eine eindeutige Mengenzunahme der IZS gegenüber den Normalgranulomen festzustellen. Die unstrukturierte Zwischensubstanz überwiegt auch

jetzt, Faserbildung liegt nur in geringem Umfange vor. Die bei fortschreitender Vernarbung der Normalgranulome und der Elementgranulome der Serie B feststellbare Hyalinisierung ist ebenfalls deutlich geringer, was besonders bei den Aluminiumgranulomen augenfällig zur Darstellung kommt (Abb. 8, vgl. hierzu Abb. 5 und 6).

Im ganzen gesehen ergibt sich an den *einfachen Cortisongranulomen* ein wesentlich von den Normalgranulomen abweichendes Bild, sowohl was die zellige Reaktion betrifft als auch im Verhalten der IZS. Die Zellreaktion ist so gering, daß man den Eindruck gewinnen könnte, als wäre eine Gewebeschädigung durch die eingebrachten Fremdkörper nur in ganz geringem Maße eingetreten. Nun ist aber eine nicht unerhebliche gewebsschädigende Wirkung dieser Fremdkörper so gut wie sicher. Wenn auch den einzelnen Substanzen eine verschieden starke Schädigungswirkung zugeordnet werden muß, so sehen wir doch in jedem Fall eine gleichmäßig starke Reduktion in der Granulationsgewebsbildung. Es muß daher wohl die Reaktion des Mesenchyms auf die Schädigung eine ganz wesentliche Abänderung erfahren haben. Nach Selye ist bei Zufuhr von Cortison der Organismus durch sog. Adaptation gegen Schädigungen unempfindlicher geworden. Das celluläre Abwehrorgansystem ist durch das Cortison in seiner Gesamtheit gehemmt, es reagiert auf eine von außen kommende Aggression nur gering. Diese Tatsache hat zu der Bezeichnung Histoplegie Anlaß gegeben. Die Auswirkung dieser mesenchymalen Histoplegie auf die Ausheilung eines örtlichen Gewebeschadens, wie er etwa in Form einer Operationswunde gesetzt wird, beansprucht besonderes chirurgisches Interesse. Da die Wundheilung ohne Mesenchymreaktion in Form ihrer verschiedenen differenzierten Leistungen nicht denkbar ist, wird nach den aus der Literatur mitgeteilten Ergebnissen und auf Grund unserer Beobachtungen die Heilung eines örtlichen Gewebeschadens während und nach hoher Cortisonzufuhr eine erhebliche Verzögerung erfahren. In unseren Versuchen ist eine Reaktionshemmung feststellbar, die, gleichgültig wie groß die schädigende Noxe auch gewesen sein mag, eine so starke Ausprägung zeigt, daß sich in den zur Ausbildung kommenden Granulationsgewebe spezifische und charakteristische Merkmale für die schädigende Substanz nicht mehr unterscheiden lassen. Was die schließlich eintretende Vernarbung betrifft, glauben wir nach unseren Untersuchungen sagen zu dürfen, daß die Narbenbildung auch nach Absetzen der Cortisonzufuhr infolge geringerer faseriger Strukturierung der IZS sicher eine wesentlich herabgesetzte Festigkeit aufweisen wird.

An den unter Elementwirkung stehenden Granulomen der Cortisonreihe (II) bestätigen sich weitgehend die Befunde, die an den einfachen Cortisongranulomen zu erheben waren. Es ergibt sich auch

hier eine weniger starke Zellreaktion im Vergleich zu den Normalgranulomen. Stellen wir jedoch die unbehandelten Elementgranulome denen unter Cortisonwirkung stehenden gegenüber, dann müssen wir feststellen, daß *an den anodischen Fremdkörpergranulomen die Zellreaktion in gleich starkem Maß eingeschränkt ist wie bei den unbehandelten Elementgranulomen.*

Es zeigt sich dabei allerdings, daß die an den unbehandelten Granulomen deutlich hervortretende Differenzierung der Zellen unter Cortisonwirkung weitgehend aufgehoben ist.

An den kathodisch wirkenden Fremdkörperdepots dagegen tritt eine besonders auffällige Hemmung der Zellreaktion im Vergleich mit den unbehandelten Elementgranulomen zutage. Hier werden die differenzierten und undifferenzierten Zellelemente in gleicher Weise betroffen. Es ergibt sich also eine offenbar *durch das Cortison bedingte besonders starke Reaktionshemmung an der Kathode*, während *an der Anode die Zellreaktion nur unwesentlich beeinflußt wird.* Die *Zellreaktion an Anode und Kathode erfährt durch die Cortisonwirkung gewissermaßen einen Ausgleich*, wobei das den beiden Polen charakteristische Granulombild, wie es sich in der Serie B bietet, genommen wird (vgl. die Abb. 7 und 8).

Auch *an der IZS* finden wir in ähnlicher Weise wie am Zellbild einen *Ausgleich zwischen der Anode und Kathode.* Wenn auch innerhalb der Cortisonreihe eine Mengenzunahme der IZS an den kathodischen Elementgranulomen feststellbar ist, so sehen wir doch eine deutliche Reduktion gegenüber den unbehandelten Elementgranulomen. Während die Unterschiede im mengenmäßigen Verhalten nach 10 Tagen noch ziemlich deutlich sind, werden sie nach 3 Wochen bereits verwischt, um nach 6 Monaten völlig ausgeglichen zu sein. Eine Erklärungsmöglichkeit für die unter Cortisonwirkung weniger deutlichen Unterschiede im Anoden- und Kathodenbereich würde sich in der Annahme einer *Hemmung der Kathoden- bzw. Anodenwirkung* und damit auch einer *vermindert auftretenden Säuerung bzw. Alkalisierung* ergeben. Theoretisch wäre an eine Erhöhung des Gewebswiderstandes zu denken, eventuell käme auch eine vermehrt auftretende Polarisation an den beiden Elektroden in Betracht. Durch das Cortison kommt es zu einer Entzündungshemmung, daß entzündliche Vorgänge den Gewebswiderstand herabsetzen, ist bekannt. Darüber hinaus ist eine infolge Cortisonwirkung einsetzende Hyaluronidasehemmung im Gewebe (Mathies u. a.) sowie eine damit einhergehende Verminderung der Gefäßpermeabilität für eine Widerstandserhöhung in Betracht zu ziehen. Weitere Untersuchungen in dieser Richtung könnten vielleicht eine Klärung für die Eigenart der erhobenen Befunde bringen. Was die Hyalinisierung an den unter Cortisonwirkung stehenden Element-

granulomen betrifft, so könnte dafür möglicherweise eine Hemmung des Hyaluronidaseeffektes mit in Betracht gezogen werden.

Tabelle 5 zeigt das Verhalten der zelligen Reaktion und der IZS an den Cortisonelementgranulomen im Vergleich zu den Normalgranulomen in übersichtlich schematischer Form.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß unter Cortisonwirkung die Fremdkörpergranulome sowohl in ihrer rein zelligen Komponente als auch im Verhalten der IZS und ihrer faserigen Struktu-

Tabelle 5

Cortison-„Element"-Granulome im Vergleich zu den Normalgranulomen		Granulationsgewebe			IZS		
		differenziert		undifferenziert	Faserbildung	undifferenziert	Hyalin
10 Tage	Anode (Ag und C)	=	⊟	—	—	⊟	○
	Kathode (Al, Fe und Zn)	—	⊟	—	—	⊙	○
3 Wochen	Anode (Ag und C)	—	⊟	—	—	⊟	+
	Kathode (Al, Fe und Zn)	—	⊟	—	—	⊙	+
6 Monate	Anode (Ag und C)	—	⊟	—	○	⊞	+
	Kathode (Al, Fe und Zn)	—	⊟	—	○	⊞	+

rierung eine deutliche Hemmung der Mesenchymreaktion erkennen lassen. Diese Hemmung ist an den Elementgranulomen nur zum Teil, und zwar im Kathodenbereich deutlich nachweisbar, während sich im Anodenbereich lediglich eine Verschiebung in der Differenzierung der Zellen bemerkbar macht. Immerhin kann gesagt werden, daß eine an den Granulomen gesetzte galvanische Elementwirkung bis zu einem gewissen Grade der durch das Cortison bedingten Mesenchymhemmung entgegenwirken kann.

Versuchsserie D

Seit Einführung der sog. Winterschlafnarkose in der Chirurgie durch LABORIT und HUGUENARD finden sich im Schrifttum auf Grund klinischer Beobachtungen immer wieder Hinweise auf eine komplikationslosere Wundheilung und günstige Beeinflussung entzündlicher Vorgänge unter der Einwirkung der für dieses Narkoseverfahren ver-

wendeten pharmakologischen Substanzen. Diese günstige Wirkung wird vor allem den Phenothiazinen, wie sie in Form des Atosil und des Megaphen vorliegen, zugeschrieben (Huguenard, Laborit, Halpern u. Reber, Schostock u. Fritz, Haumann u. a.).

Ob nun eine Beeinflussung der für den Heilungsvorgang notwendigen Bindegewebsreaktion durch die oben genannten Pharmaka eintritt und inwiefern sich eine Änderung des Heilungsablaufes morphologisch nachweisen läßt, wurde in der folgenden Tierversuchsserie D überprüft.

Bei allen im Versuch verwendeten Ratten wurden Laparatomiewunden gesetzt und diese sofort in mehrschichtiger Naht verschlossen. Den einzelnen Tieren wurde darüber hinaus jeweils ein Einzeldepot von Aluminium, Silber, Eisen und Kohle in Kochsalzaufschwemmung subcutan injiziert. Die eine Tiergruppe blieb nach der Laparatomie unbehandelt, die anderen Tiere wurden für die Dauer von 3 Wochen durch tägliche Injektionen eines Atosil-Megaphen-Dolantin-Gemisches (1 —2 cm^3) in künstlicher Winterschlafnarkose gehalten. Die Hälfte der behandelten und unbehandelten Tiere wurde nach 10 Tagen, die andere Hälfte nach 3 Wochen getötet, und die bei allen Tieren äußerlich primär verheilten Laparatomiewunden sowie die Fremdkörperdepots in histiologischen Schnitten untersucht.

I. Die Fremdkörpergranulome der Narkosetiere

Bei allen Narkosetieren zeigt das Granulationsgewebe um die Metall- und Kohlendepots ein von den Granulomen der unbehandelten Tiere abweichendes Bild.

a) Nach 10 Tage dauernder Winterschlafnarkose ist das um die Fremdkörperdepots ausgebildete Granulationsgewebe in seiner Zelldichte gegenüber den unbehandelten Tieren vermindert. Es erscheint stärker fibroblastisch differenziert. Die verschiedenen Granulome zeigen im einzelnen folgende Befunde:

1. Um die ins Gewebe eingebrachten *Ag-Partikel* ist das zur Ausbildung gelangte Fremdkörpergranulom in seinem Zellbild ziemlich homogen. Die Hauptmasse der Zellen entspricht Fibroblasten, während undifferenzierte Histiocyten weniger reichlich als im Normalgranulom erkennbar sind. Polymorphkernige Leukocyten sind stark reduziert. FKZ und Makrophagen, sowie Plasmazellen und Lymphocyten finden sich in etwa gleicher Anzahl wie beim unbehandelten Ag-Granulom. Die IZS ist im Vergleich zu den unbehandelten Granulomen vermehrt, ihre faserige Differenzierung ist deutlicher, sie macht sich in Form eines feinmaschigen Fasernetzes bemerkbar. Nekrosen fehlen. Entzündliche Veränderungen in der weiteren Umgebung des Granulomes sind nicht nachweisbar. Auffällig ist am Granulomrand ein stärkerer Reichtum kleinerer, offenbar neugebildeter Gefäße, die in das Granulom hineinziehen und dieses durchsetzen.

2. Die 10 Tage im Gewebe liegenden *Kohlenpartikel* lassen eine stärkere Gewebsreaktion vermissen. Sie liegen sehr dicht gepackt und zwischen ihnen sind einzelne Fibroblasten und Makrophagen zu sehen. Ein eigentliches Granulationsgewebe ist nicht ausgebildet. Die zwischen den spärlichen Zellelementen und C-Partikeln erkennbare IZS besteht in der Hauptmasse aus hier offenbar präformiert

liegenden kollagenen Fasern. Von einer Neubildung undifferenzierter oder auch faseriger IZS ist nichts zu sehen.

3. Das *Aluminiumdepot* zeigt ebenfalls eine sehr dichte Lagerung der Aluminiumteilchen bei stark herabgesetztem Zellgehalt des hier zur Ausbildung gelangten Granulationsgewebes. Die Granulomzellen erweisen sich im wesentlichen als Fibroblasten und Fibrocyten. Einige Makrophagen und FKZ sind eingestreut, Lymphocyten finden sich gegenüber dem Normalgranulom an Zahl vermindert und polymorphkernige Leukocyten fehlen so gut wie ganz. Die IZS ist nur in geringer Menge nachweisbar. In ihr bahnt sich bereits eine feinfaserige Differenzierung an. Am Rand des Granuloms finden sich kleinere Gefäße und neugebildete Capillaren in stärkerem Maße als dies am Normalgranulom nachweisbar ist.

4. Etwas stärker als beim Aluminium erscheint die Gewebsreaktion um die *Fe-Teilchen*. Im ganzen ist jedoch auch hier ein Rückgang der Zelldichte und eine relative Vermehrung der Fibroblasten und Fibrocyten zu verzeichnen. Die IZS ist gegenüber dem Normalgranulom vermindert und entspricht in ihrer Struktur des oben beschriebenen Aluminiumgranuloms.

b) Nach 3 Wochen sind die Unterschiede an den Fremdkörpergranulomen im Vergleich zu den Normalgranulomen noch deutlicher als nach 10tägiger Versuchsdauer. Es tritt nunmehr eine vermehrte fibroplastische Differenzierung sowohl im Zellbild als auch an der IZS hervor.

1. Das 3 Wochen alte *Ag-Granulom* ist zellärmer als das Normalgranulom. Unter den Zellelementen herrschen Fibroblasten und Fibrocyten vor. Makrophagen und einige FKZ sowie Plasmazellen und Eosinophile sind eingestreut. Vereinzelte Rundzellen sind nachweisbar. Der Gefäß- und Capillargehalt entspricht ungefähr dem des Normalgranuloms. Eine entzündliche Reaktion in der Umgebung fehlt. Die IZS ist eindeutig vermehrt, sie zeigt eine stärkere Ausbildung kollagener Fasern in netzförmiger Anordnung.

2. Das *Kohlegranulom* läßt in ganz ähnlicher Weise wie das Ag-Granulom eine Abnahme seiner Zelldichte erkennen. Es finden sich auch hier relativ vermehrt Fibroblasten und Fibrocyten. Auch an der IZS ergibt sich eine mengenmäßige Zunahme bei stärkerer faseriger Differenzierung derselben.

3. Beim *Aluminiumdepot* fällt infolge der Reduktion des Zellgehaltes die dichtere Lagerung der Al-Partikel auf. Im Zellbild ergibt sich auch hier eine eindeutige Verschiebung zugunsten der Fibroblasten und Fibrocyten bei Zurücktreten der undifferenzierten Histiocyten. In den Randgebieten fehlt die an den Normalgranulomen deutlich ausgebildete lymphatische Umgebungsreaktion. Die IZS ist etwas vermehrt, sie erweist sich durchwegs faserig bis balkig strukturiert mit Ansätzen zu Hyalinisierung.

4. Das *Fe-Granulom* läßt ebenfalls eine Verminderung seines Zellgehaltes im Vergleich zu den Normalgranulomen erkennen. Auch hier überwiegen im Zellbild Fibroblasten und Fibrocyten. Die IZS zeigt eine vermehrte Faserbildung, während undifferenzierte Grundsubstanz mengenmäßig zurücktritt.

II. Die Laparatomienarben

Die Narbenbildung der unbehandelten Tiere und der Narkosetiere lassen bei rein makroskopischer Betrachtung keine augenfälligen Unterschiede erkennen. Bei histologischer Untersuchung jedoch treten bereits nach 10 Tagen, deutlicher noch nach 3 Wochen klare Unterschiede zwischen den unbehandelten und den narkotisierten Tieren im morphologisch-histologischen Bild der vernarbenden Gewebsbezirke auf.

a) Die 10 Tage alten Narben der unbehandelten Tiere erweisen sich durchwegs noch als ziemlich zell- und gefäßreich (Abb. 9). Das jugendliche Narbengewebe wird im wesentlichen von Histiocyten und Fibroblasten gebildet. Durchsetzt ist das Gewebe von ziemlich reichlichen polymorphkernigen Leukocyten, auch Plasmazellen und Lymphocyten sind in wechselnder Menge eingestreut. Daneben finden sich Makrophagen und vereinzelt FKZ. Besonders um die im Schnitt getroffenen Catgutfadenreste ist eine stärkere Leukocytenanhäufung zu sehen. Einzelne untergehende quergestreifte Muskelfasern werden ebenfalls von mehreren Leukocyten und Makrophagen umsäumt. Die IZS ist im wesentlichen

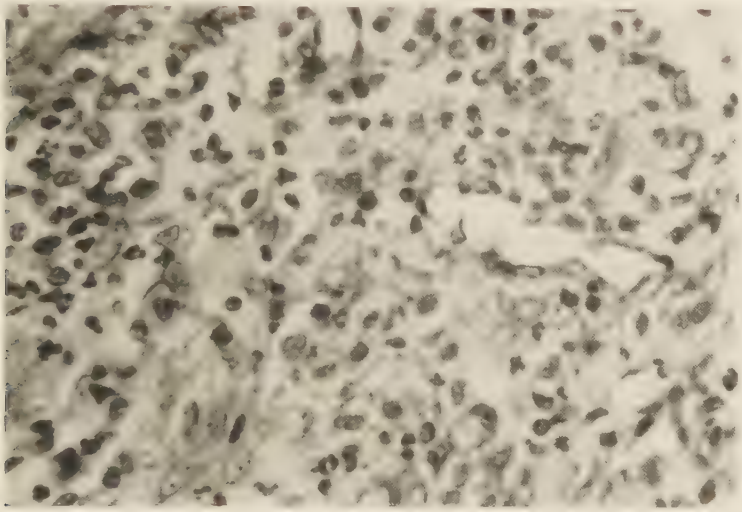

Abb. 9. 10 Tage alte Laparotomienarbe beim unbehandelten Tier (Ratte), jugendliches, noch zellreiches Narbengewebe, durchsetzt von Leukocyten und Lymphocyten. (Starke Vergr. Azanfärbung)

locker gebaut, sie läßt jedoch bereits beginnende kollagene Faserbildung in feinmaschiger Form erkennen.

Die gleichalterigen Narben der Narkosetiere ähneln in ihrem Aufbau in großen Zügen den Narben der unbehandelten Tieren. Es finden sich in dem jungen Narbengewebe liegend Catgutfadenreste und untergehende quergestreifte Muskulatur. Die kleinen Granulombildungen um die Fadenreste und das neugebildete, noch jugendliche Narbengewebe zeigen jedoch in ihrem zelligen Aufbau eine stärkere Differenzierung der einzelnen Zelltypen. Das Zellbild wird vor allem von Fibroblasten und Fibrocyten beherrscht (Abb. 10). Es finden sich auch Makrophagen und FKZ, während undifferenzierte Histiocyten in den Hintergrund treten. Lymphocyten und Plasmazellen sind eingestreut. Polymorphkernige Leukocyten treten an Zahl im Vergleich zu den unbehandelten Tieren zurück. Im ganzen erscheint das Narbengewebe etwas großzelliger bei herabgesetzter Zelldichte und etwas festerer Textur. Die IZS ist an Menge reduziert. In ihr zeigt sich eine stärker hervortretende Faserbildung, während die lockere Grundsubstanz weniger reichlich ist.

b) Das 3 Wochen alte Narbengewebe der unbehandelten Tiere zeigt bei völlig intaktem Epithelüberzug neugebildetes Bindegewebe in der Subcutis und der quergestreiften Muskulatur. Das Peritoneum ist im Narbenbereich etwas verdickt.

Das bindegewebige Regenerat ist im ganzen nicht sehr zellreich. Es finden sich noch in mäßiger Menge eingelagert Fibroblasten und Fibrocyten. Stellenweise sind auch noch Fremdkörpergranulome um Fadenreste nachweisbar. Diese Granu-

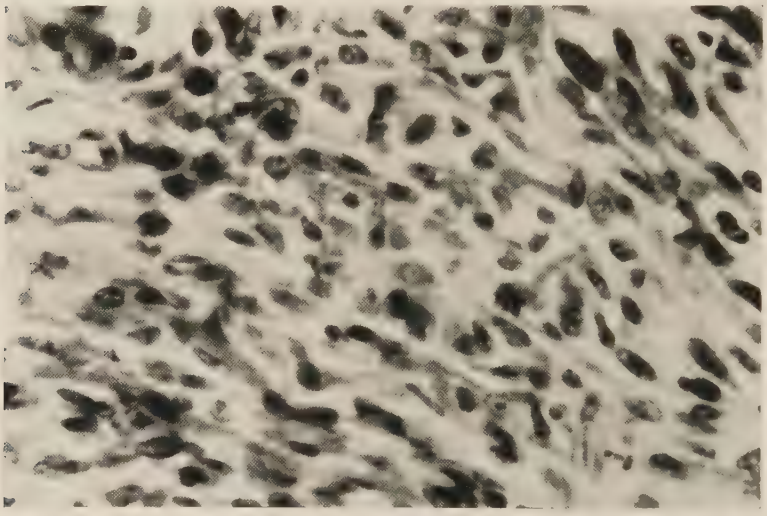

Abb. 10. 10 Tage alte Laparotomienarbe bei der Ratte im künstlichen Winterschlaf, stärker hervortretende fibroplastische Komponente. (Starke Vergr. Azanfärbung)

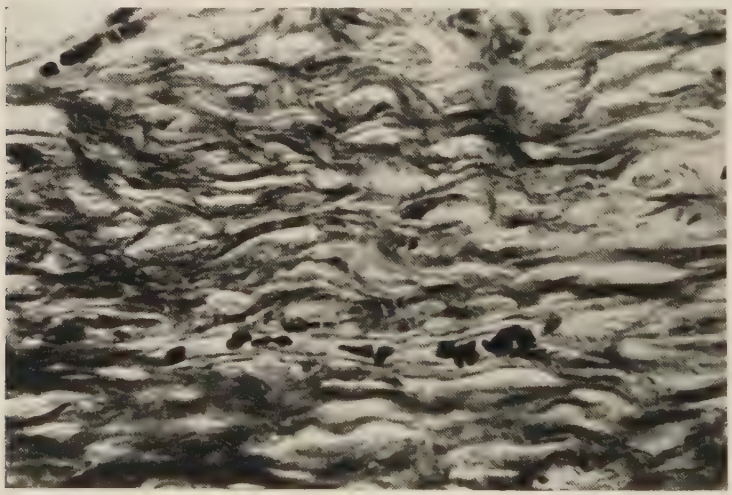

Abb. 11. 3 Wochen alte Laparotomienarbe bei der unbehandelten Ratte, faserig strukturiertes Bindegewebe. (Starke Vergr. Azanfärbung)

lome sind ziemlich zellreich, sie bauen sich aus Histiocyten, Fibroblasten, Makrophagen und FKZ auf und zeigen eine stärkere Durchsetzung mit Rundzellen. In dem übrigen Narbengewebe finden sich fleck- und streifenförmige Rundzelleninfiltrate. Die IZS ist feinfaserig strukturiert, es findet sich aber auch noch unstrukturierte Grundsubstanz in mäßiger Menge (Abb. 11).

Bei den 3 Wochen alten Narkosetieren sind die Narben äußerlich ebenfalls reizlos und glatt epithelisiert. Das neugebildete narbige Bindegewebe in der Subcutis und in der Muskulatur erscheint im Vergleich zu den unbehandelten Tieren etwas vermehrt. Auch das Peritoneum zeigt eine etwas stärkere Verdickung im Narbenbereich. Das Narbengewebe ist im ganzen etwas zellärmer als bei den unbehandelten Tieren. Auch die stellenweise eingelagerten Fadengranulome erscheinen weniger zellreich. Sie bestehen im wesentlichen aus Zellelementen, die einen vermehrten Differenzierungsgrad aufweisen, während undifferenzierte Histiocyten weitgehend zurücktreten. Die Rundzelleninfiltrate sind weniger

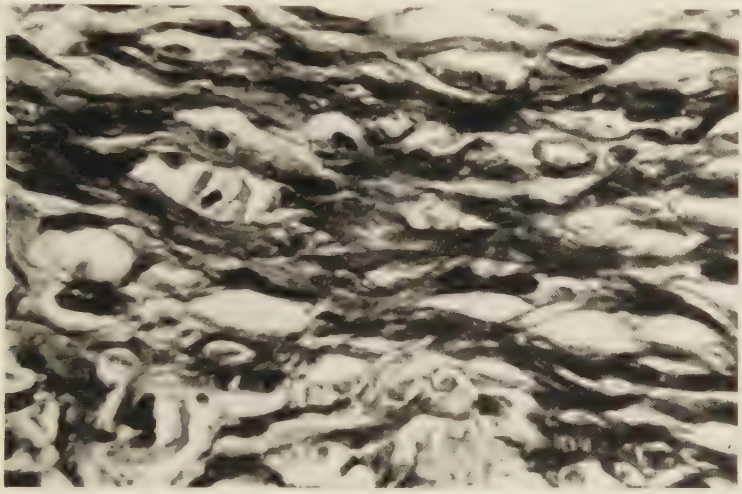

Abb. 12. 3 Wochen alte Laparotomienarbe beim Tier im künstlichen Winterschlaf, deutlich verstärkte und vermehrte Ausbildung der kollagenen Faserbündel. (Starke Vergr. Azanfärbung)

deutlich ausgeprägt. Die zelligen Bestandteile des Narbengewebes erweisen sich durchweg als Fibrocyten, denen einige Fibroblasten beigemischt sind. Die IZS ist gegenüber dem Narbengewebe der unbehandelten Tiere deutlich vermehrt, wobei sich vor allem die Ausbildung massiverer Faserbündel bemerkbar macht. Im ganzen erscheint die Textur der Narben an den Narkosetieren fester mit stärkerer Neigung zur Verschwielung und Hyalinisierung (Abb. 12).

In Tabelle 6 ist in schematischer Übersicht das Verhalten der Zellreaktion und der IZS im Vergleich zu den Normalgranulomen nach 10tägiger und 3wöchiger Versuchsdauer wiedergegeben. Es ergibt sich beim Vergleich mit den bisher gewonnenen Resultaten aus den Tierexperimenten, daß die in der Literatur immer wiederkehrende Behauptung einer rascheren und komplikationsloseren Wundheilung durch eine Abwandlung der Mesenchymreaktion im künstlichen Winterschlaf tatsächlich ihre Bestätigung findet. Die zellige Reaktion zeigt eine gewisse Ähnlichkeit mit den anodischen Elementgranulomen, bei einer Verminderung der Granulombildung und stärker hervortretenden Differenzierung der einzelnen Zelltypen. An der IZS hingegen finden

sich mehr Anklänge zu den kathodischen Granulomen, indem Bildung kollagener Fasern und Hyalinisierung mit stärkerer Neigung zur Verfestigung vermehrt in Erscheinung treten. Im ganzen gesehen muß man auf Grund der Befunde an den Fremdkörpergranulomen und den Laparatomienarben feststellen, daß im künstlichen Winterschlaf die Mesenchymreaktion eine nicht unerhebliche Abwandlung erfährt. Diese Änderung der Mesenchymreaktion findet, wie sich aus den Granulombildern schließen läßt, allerdings erst in etwas späterem Ablauf, d.h. im Vernarbungsstadium eine morphologisch faßbare Ausprägung. Die Änderung im histologischen Bild der Granulome und der vernarbenden

Tabelle 6

Granulome in pot. Narkose im Vergleich zu den Normalgranulomen	Granulationsgewebe		I Z S		
	diffe-renziert	undiffe-renziert	Faser-bildung	undiffe-renziert	Hyalin
10 Tage	—	—	—	—	
3 Wochen	—	—	—	—	

Operationswunden ist zwar schon nach 10tägiger Narkosedauer erkennbar, sie wird aber im weiteren Verlauf nach 3 Wochen noch deutlicher. BALL und VOSSIUS haben, soweit uns bekannt, bisher als einzige in der Erwartung eine Wundheilungsverzögerung zu finden, den Einfluß der Phenotiazinderivate auf die Wundheilung im Tierexperiment geprüft. Ihre Versuche an Meerschweinchen erstrecken sich aber nur über einen Zeitraum von 2, 4 und 6 Tagen. Sie konnten weder eine Störung noch eine Verzögerung des Wundheilungsverlaufes nachweisen und kamen daher zu dem Schluß, daß eine Beeinflussung der Bindegewebsreaktion durch den künstlichen Winterschlaf nicht erfolge. Nun ist auf Grund unserer Untersuchungsbefunde hierzu zu sagen, daß auch bei unseren Experimenten die Abänderung der Granulombilder nach 10 Tagen, das ist fast die doppelte Zeit der Versuchsdauer von BALL und VOSSIUS, weniger deutlich ist als nach 3 Wochen im eigentlichen Vernarbungsstadium. Wir glauben daher, daß nach einer unter 10 Tagen liegenden Beobachtungszeit die Abänderung in der Mesenchymreaktion im morphologischen Granulombild nur sehr schwer oder gar nicht erfaßbar sein wird. Auf Grund unserer Befunde wird die Reaktion des sog. cellulären Abwehrorgansystemes dahingehend abgewandelt, daß die exsudativen Vorgänge bis zu einem gewissen Grad gehemmt bzw.

in ihrem Ablauf verkürzt werden, was auch mit den Befunden Laborits in Übereinstimmung steht. Laborit, Huguenard, Haumann u. a. berichten über die Verminderung eitriger Sekretion infizierter Wunden in Winterschlafnarkose. Laborit nimmt darüber hinaus auch noch eine Hemmung der Bildung von Antikörpern an. Die resorptiven und zum Teil auch die proliferativen Vorgänge erfahren nach unseren Untersuchungsergebnissen eine Steigerung, was wir aus der schneller einsetzenden Differenzierung der am Reaktionsablauf beteiligten Zelltypen schließen können. An der IZS schließlich macht sich nach anfänglicher Verminderung im weiteren Heilungsverlauf eine Gesamtvermehrung mit stärker hervortretender faseriger Strukturierung und eine gewisse Hyalinisierungsneigung bemerkbar. Eine Erklärungsmöglichkeit für dieses Verhalten könnte sich aus der Feststellung Laborits ergeben, daß im künstlichen Winterschlaf eine vermehrte Gewebsalkalose besteht. Durch eine verstärkte Gewebsalkalose wird im Bereich eines Entzündungsherdes die Differenz im Ionengefälle zwischen dem acidotischen Entzündungsgewebe und der vermehrt alkalischen Umgebung erhöht, dieser Umstand könnte vielleicht für die schneller einsetzende Verfestigung der IZS und die vermehrte Hyalinisierungsneigung, wie wir sie an den kathodischen Elementgranulomen beobachten konnten, von ausschlaggebender Bedeutung sein.

Inwiefern die Änderung der Mesenchymreaktion auf einer pharmakodynamisch bedingten Verschiebung in der Korrelation zwischen dem histoplegisch wirkenden Cortison und dem antagonistisch wirkenden DOCA durch Einwirkung auf die Hypophyse oder direkt auf die Nebenniere beruht, sei dahingestellt und muß durch weitere Untersuchungen geklärt werden.

Die erhobenen Befunde und Ergebnisse in den 4 Tierversuchsserien erfordern nach vergleichenden Betrachtungen eine *Synthese*.

1. Das jugendliche Mesenchym, oder wie Rohr es nennt, das RHS reagiert unter normalen Verhältnissen im Organismus auf eine örtliche Gewebeschädigung, wie sie durch das Eindringen eines Fremdkörpers verursacht wird, mit der Ausbildung eines entzündlichen Granulationsgewebes. Diese Granulome weisen dem Chemismus des Fremdkörpers entsprechend, jeweils charakteristische histologische Bilder auf. Der Ablauf einer Fremdkörperentzündung ist mit dem Heilungsvorgang eines örtlichen Gewebeschadens, wie sie etwa die Wundheilung darstellt, in Parallele zu setzen. Die im Laufe der Zeit eintretende bindegewebige Abkapselung eines Fremdkörpers im Gewebe entspricht im Wundheilungsvorgang der abschließenden Vernarbung.

2. Durch Kombination von elektrisch leitenden Fremdkörpern kann im Gewebe, das als Elektrolyt wirkt, eine galvanische Elementwirkung

erzeugt werden, die eine deutliche Abwandlung der Mesenchymreaktion hervorruft. An den kathodisch wirkenden Fremdkörperdepots kommt es zu einer Verstärkung der Gewebsreaktion mit nachfolgender stärkerer Verschwielung und Verfestigung im Vernarbungsstadium. Im Bereich der anodischen Fremdkörperdepots findet sich eine verminderte Gewebsreaktion mit weniger starker Verfestigung des zur Ausbildung kommenden Narbengewebes. Diese Reaktionsänderung wird gleichsam durch exogene Faktoren erzeugt. Ihre auslösende Ursache liegt in einer Änderung des chemisch-physikalischen Verhaltens der eingebrachten Fremdkörper, bei einer gleichzeitigen durch H-Ionenverschiebung bedingten Milieuänderung im Bereich der Gewebsschädigung.

3. Durch endogene im Organismus selbst liegende Faktoren kann die Mesenchymreaktion ebenfalls eine wesentliche Abwandlung erfahren. Diese Tatsache findet in besonders eindrucksvoller Weise in der histoplegischen Wirkung des Nebennierenrindenhormons Cortison ihre Bestätigung. Durch Cortisoneinwirkung wird der Heilungsvorgang eines Gewebeschadens infolge Hemmung der mesenchymalen Reaktion verzögert. Die den Heilungsvorgang abschließende Vernarbung erfolgt unter Ausbildung eines locker gebauten, nur wenig faserig strukturierten, im ganzen daher weniger festen Narbengewebes.

Eine an den Fremdkörperdepots einwirkende Elementwirkung auf das Gewebe wird ebenfalls durch das Cortison abgeschwächt, wobei die Reaktionshemmung im besonderen Maße an den kathodisch wirkenden Fremdkörperdepots in Erscheinung tritt. Im Anodenbereich dagegen besteht nur eine geringgradige Beeinflussung der Gewebsreaktion.

4. Die zur Erzeugung einer sog. künstlichen Winterschlafnarkose verwendeten Phenothiazinderivate zeigen nach längerer Einwirkungsdauer vom 8.—10. Tag an eine deutliche Beeinflussung der Mesenchymreaktion. Im künstlichen Winterschlaf läßt sich infolge einer rascher einsetzenden Differenzierung des zur Heilung notwendigen Granulationsgewebes eine schneller einsetzende Vernarbung und eine vermehrte Verfestigung des Narbengewebes erkennen.

Bei der Beurteilung der in den Tierexperimenten gewonnenen Ergebnisse sind auf Grund unserer morphologischen Befunde eindeutige Abänderungen in der Reaktionsweise des Mesenchyms nach Einbringen der in gleicher Weise gewebsschädigenden Fremdkörper festzustellen. Diese Änderung der Mesenchymreaktion kann, wie aus der Anordnung der einzelnen Versuchsreihen hervorgeht, durch verschiedene Faktoren bedingt sein.

In der Versuchsserie B kommt in klarer Weise zum Ausdruck, daß durch eine einsetzende galvanische Elementwirkung an den im Gewebe

liegenden Fremdkörperdepots im Anodenbereich eine geradezu gegensätzliche Reaktion wie am kathodisch wirkenden Depot erfolgt. Dieser Befund erklärt sich aus der durch die Elementwirkung verursachten zusätzlichen und damit im gesamten vermehrt eintretenden Säuerung an der Kathode. An der Anode hingegen tritt infolge galvanischer Polwirkung eine Alkalisierung auf, die der Gewebsacidose, wie sie durch die Fremdkörperentzündung ausgelöst wird, entgegenwirkt. Wir sehen am Beispiel der kathodisch wirkenden Fremdkörperdepots, daß bei gleichbleibendem Fremdkörper unter vermehrter Säuerung seiner Umgebung die Mesenchymreaktion eine Verstärkung erfährt. Darüber hinaus zeigt die Reaktionsweise auch eine Abwandlung, die sich in einer verminderten Differenzierung der beteiligten Zelltypen manifestiert. Im Vernarbungsstadium tritt die Zellbeteiligung hinter der stark vermehrten IZS zurück, während eine ausgeprägte narbige Verschwielung mit starker Hyalinisierung im Vordergrund steht.

An der Anode führt die gewissermaßen neutralisierende Polwirkung zu einer Verminderung der Gewebsreaktion, was im histologisch-morphologischen Bild in einer Herabsetzung der Zelldichte bei deutlicherem Hervortreten der differenzierten Zelltypen erkennbar wird. Die im Vernarbungsstadium vermehrte IZS zeigt hier eine deutlich geringere Verfestigung und kaum Hyalinisierung. Es besteht nur eine geringe Verschwielungsneigung.

Im ganzen gesehen ergibt sich, daß eine am Ort einer Gewebeschädigung auftretende zusätzliche Säuerung die Mesenchymreaktion verstärkt. Eine alkalisierende Wirkung, die zur Neutralisierung der entzündungsbedingten Gewebsacidose im Bereich eines Gewebeschadens führt, bedingt eine Abschwächung der Gewebsreaktion. Daraus ergibt sich die Schlußfolgerung, daß die Bedingungen für den Heilungsverlauf in einem vermehrt acidotischen Milieu ungünstiger sind, die Heilung hier verzögert abläuft und die schließlich einsetzende Vernarbung in unerwünscht verschwielender Form erfolgt. Die zur Ausbildung gelangte Narbe läßt eine vermehrte Schrumpfungstendenz erwarten.

Während die eben dargelegten Reaktionsänderungen gleichsam durch eine exogen bedingte Milieuänderung im unmittelbaren Bereich des Gewebeschadens verursacht werden, kann durch endogene hormonelle Umstellung des Organismus ebenfalls eine ganz wesentliche Reaktionsabwandlung des Mesenchyms erzielt werden. Am eindrucksvollsten tritt dies an der histoplegischen Wirkung des Cortisons zutage. Sowohl unter lokaler, wie aus der Literatur bekannt (Meier u. Mitarb.), als auch unter allgemeiner Cortisonwirkung reagiert das Mesenchym auf eine von außen kommende Aggression in stark abgeschwächter Weise. Wie in der Versuchsreihe C gezeigt werden konnte, ist die Abwehrreaktion nach Eintritt einer Gewebsschädigung stark gehemmt.

Die reparative Leistung, welche ohne proliferative Vorgänge der zur Heilung notwendigen Entzündung undenkbar ist, wird durch die entzündungshemmende Wirkung des Cortisons wesentlich vermindert. Ganz allgemein kommt es zu einer erheblichen Verzögerung des Heilungsverlaufes. Die in dem zellarmen Narbengewebe liegende IZS ist locker und nur wenig faserig strukturiert. Infolge geringer Verfestigung ist sie relativ vermehrt. Die Narbe erscheint für mechanische Belastung weniger widerstandsfähig.

Die hormonell durch Cortison bedingte Reaktionshemmung des Mesenchyms, kann, wie im zweiten Teil der Versuchsserie C dargelegt, durch hinzutretende Elementwirkung teilweise und bis zu einem gewissen Grad aufgehoben werden. Die Zellreaktion tritt an den beiden Elementpolen trotz bestehender Cortisonwirkung etwas deutlicher hervor, als an den Fremdkörperdepots ohne Elementwirkung. Die Reaktionsweise des Mesenchyms zeigt auf die Anodenwirkung nur eine geringe Änderung bei etwa gleichbleibender Stärke. Die Gewebsreaktion an der Kathode hingegen wird in stärkerem Maße gehemmt, wodurch die Mesenchymreaktion an den beiden Elementpolen gewissermaßen einen nivellierenden Ausgleich erfährt. Aus diesen Befunden glauben wir den berechtigten Schluß ableiten zu können, daß durch die Cortisonwirkung nicht nur die Mesenchymreaktion in ihrer Gesamtheit blockiert werden kann, sondern daß darüber hinaus auch die im morphologischen Bild erfaßbare spezifische Reaktionsweise des Mesenchyms auf einen spezifischen Reiz hin eine weitgehende Hemmung erfährt.

Im künstlichen Winterschlaf, der durch kombinierte Wirkung verschiedener Pharmaka, im wesentlichen sind es Phenothiazinderivate, erzeugt werden kann, ist die Mesenchymreaktion ebenfalls in morphologisch faßbarer Form verändert. Die zellige Reaktion in den Fremdkörpergranulomen und in den Laparatomiewunden erfährt eine Abwandlung im Sinne einer rascher einsetzenden Zell- und Gewebsdifferenzierung unter besonders deutlichem Hervortreten der fibroplastischen Komponente. Inwiefern beim Zustandekommen dieser Mesenchymreaktionsänderung neuro-humorale Faktoren, eine Hemmung oder Förderung von Fermentsystemen, eine wohl sicher vorliegende Beeinflussung der Stoffwechselvorgänge u. a. m. eine Rolle spielen, muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben. Allein auf Grund unserer morphologischen Befunde an den Fremdkörpergranulomen und den Laparatomienarben gewinnt man den Eindruck eines rascher ablaufenden Heilungsvorganges im künstlichen Winterschlaf mit schneller einsetzender Vernarbung. Das zur Ausbildung gelangte Narbengewebe erweist sich infolge verstärkter grobfaseriger Strukturierung und vermehrter Hyalinisierung stärker verschwielt. Die Narbe erscheint bei reduziertem Zellgehalt besonders fest und mechanisch belastungsfähig, wahrscheinlich aber auch zu stärkerer Schrumpfung neigend.

Literatur

Alrich, E. M., J. P. Carter and E. P. Lehmann: Ann. Surg. **133**, 783—789 (1951). — Bálint, R.: Ulcusproblem und Säurebasengleichgewicht. Berlin: S. Karger 1927. — Ball, H., u. G. Vossius: Arch. klin. Chir. **281**, 513—522 (1956). — Bougham, A. D.: Brit. J. exp. Path. **32**, 77—84 (1951). — Berthrong, M., A. Rich and P. C. Griffith: Bull. Johns Hopk. Hosp. **80**, 131 (1950). Zit. nach Meier u. Mitarb. — Bohnenkamp, H., u. J. Schmäh: Dtsch. Z. Nervenheilk. **111**, 191—194 (1929). — Buck, R. C., and D. L. Wilhelm: Brit. J. exp. Path. **33**, 562—566 (1952). — Busse-Grawitz, P.: Virchows Arch. **321**, 62—76 (1951/52); **322**, 381—396 (1952). — Cheymol, J., et Chr. Levassort: Bull. Soc. Chim. biol. (Paris) **35**, 831 (1953). — Cohrs, P., u. F. Schulte: Mh. Vet.-Med. **6**, 105—109 (1951). — Zbl. Path. **89**, 77—82 (1952). — Dougherty, T. F.: Physiol. Rev. **32**, 379—401 (1952). Ref. Ber. allg. spez. Path. **19**, 324 (1952). — Dougherty, T. F., and L. F. Kumagoi: Endocrinology **48**, 691—699 (1951). — Dougherty, T. F., and G. L. Schneebeli: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **75**, 854 (1950). — Ebert, R. H., and W. R. Borcley: Ann. intern. Med. **37**, 5—6—518 (1952). — Fassbender, A. G.: Virchows Arch. path. Anat. **321**, 275—283 (1951/52). — Floberg, L. E., u. H. Koch: Acta oto-laryng. (Stockh.) Suppl. **109**, 33—48 (1953). — Fresen, O.: Verh. dtsch. Ges. Path. (37. Tagg) **1953**, 26—85. — Fromme, A.: Das Mesenchym und die Mesenchymtheorie des Carcinoms. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1953. — Gaza, W. v.: Grundriß der Wundversorgung und Wundbehandlung. Berlin: Springer 1921. — Verh. dtsch. Path. Ges. (19. Tagg) **1923**, 103—110. — Klin. Wschr. **1926**, 1072—1076. — Gaza, W., v., u. B. Brandi: Klin. Wschr. **1926**, 1123—1127. — Gerlach, J., u. R. Schautz: Zbl. Neurochir. **13**, 146—149 (1953). — Germuth, F. G., G. A. Nedzel, B. Ottinger and J. Oyama: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **76**, 177 (1951). — Germuth, jr., F. G., and B. Ottinger: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **74**, 815 (1950). — Gollwitzer-Meier, Kl.: Klin. Wschr. **1926**, 737—740. — Gangler, J.: Dtsch. Z. Chir. **249**, 508—528 (1937). — Gräff, S.: Zbl. Path. **33**, 238—239 (1923). — Haumann, W.: Arch. klin. Chir. **284**, 236—239. — Hench, P. S., E. C. Kendall, C. H. Suocumb and H. F. Polley: Proc. Mayo Clin. **24**, 181, 277 (1949). — Herzog, Gg.: Beitr. path. Anat. **61**, 325—449 (1916). — Hornykiewitsch, Th.: Strahlentherapie **86**, 175—206 (1952). — Hueck, W.: Beitr. path. Anat. **66**, 330 bis 376 (1920). — Lehrbuch der morphologischen Pathologie. Berlin: Springer 1953. — Huguenard, P.: Anesth. et Analg. **10**, 1, 16 (1953). — Jäger, R.: Umschau **49**, 20—22 (1949). — Jäger, R., u. F. Jäger: Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **11**, 117—130 (1942). — Jellinek, St.: Elektrische Verletzungen. Klinik und Histopathologie. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1932. — Jötten, K. W.: Tuberk.-Arzt **2**, 637—638 (1948). — Kahlau, G.: Frankfurt. Z. Path. **59**, 69—98 (1947). — Kirch, E.: Zbl. Path. **79**, 417—425 (1942). — S.-B. phys.-med Soz. Erlangen **73**, 66—70 (1942/43). — Köhler, V., u. J. Scharf: Klin. Wschr. **1951**, 324—325. — Kralle, W.: Über Grundlage und Methodik der Wechselstrom-Widerstandsmessung am Hirngewebe. Diss. Würzburg 1952. — Krompecher, St.: Arch. klin. Chir. **281**, 472—512 (1956). — Laborit, R.: Dtsch. med. J. **1953**, 381—387. — Lattes, R., I. W. Blunt jr., H. M. Rose, R. A. Jessar, G. de Gillancourt and Ch. Ragan: Amer. J. Path. **29**, 1—19 (1953). — Loeschke, H.: Beitr. path. Anat. **77**, 231—239 (1927). — Loustalot, P., u. R. Meier: Schweiz. med. Wschr. **1954**, 1415—1416. — Lubarsch, O.: Verh. dtsch. Ges. Path. (19. Tagg) **1923**, 3—18. — Macher, E.: Klin. Wschr. **1956**, 391—394. — Magarcy, F. R., and J. Gough: Brit. J. exp. Path. **33**, 76, 510—512 (1952). — Mahaus, J.: Acta clin. belg. **7**, 323—337 (1952). — Marchand, F.: Virchows Arch. path. Anat. **234**, 245—299 (1921). — Münch. med. Wschr. **1924**, 208—210. — Mathies, H.:

Fortschr. Med. **74**, 35—36 (1956). — Meier, R., W. Schuller u. P. Desaulles: Experienta (Basel) **6**, 465—471 (1950). — Meier, R., W. Schuller, F. Gross u. P. Desaulles: Klin. Wschr. **1951**, 653—663. — Meyer, A. W.: Zbl. Chir. **48**, 1824—1826 (1921). — Michaelis, L.: Die Wasserstoffionenkonzentration. Berlin: Springer 1922. — Morgan, A.: Surgery **30**, 506—515 (1951). — Müller, E.: Beitr. path. Anat. **97**, 42—80 (1936). — Opsahl, I. J.: Yale J. Biol. Med. **22**, 115 (1949). — Zit. nach Meier u. Mitarb. — Payr, E.: Münch. med. Wschr. **1923**, 1333—1336, 1365—1368. — Peruzzo, L., et R. B. Forni: Presse méd. **1953**, 1463. — Pirani, C. L., R. C. Stepto and K. Lullerland: J. exp. Med. **93**, 217—228 (1951). — Ragan, Ch., E. L. Howes, K. Meyer and J. W. Blunt: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **72**, 718—721 (1949). — Ragan, Ch., E. L. Howes, Ch. M. Poltz et J. W. Blunt: C. R. Acad. Sci. (Paris) **230**, 327—329 (1950). — Ratschow, M.: Medizinische **1953**, 1351—1354. — Ratzenhofer, M., u. A. Probst: Verh. dtsch. Ges. Path. (37. Tagg) **1953**, 247—254. — Rich, A. R., M. Berthrong and I. L. Bennett jr.: Bull. Johns Hopk. Hosp. **87**, 549–576 (1950). — Rössle, R.: Verh. dtsch. Ges. Path. (19. Tagg) **1923**, 18—68. — Rohr, K.: Verh. dtsch. Ges. Path. (37. Tagg) **1953**, 127—138. — Rosenberg, Ch. A., D. M. Woodburg and G. Sayers: J. clin. Endocr. **12**, 666—689 (1952). — Rüttner, I. R., u. W. Willy: Schweiz. Z. allg. Path. **16**, 216—221 (1953). — Schade, H.: Arch. klin. Chir. **123**, 784—795 (1923). — Verh. dtsch. Ges. Path. (19. Tagg) **1923**, 68—80. — Die physiologische Chemie in der Inneren Medizin. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1923. — Münch. med. Wschr. **1924**, 1—4, 433—434. — Schallock, G.: Verh. dtsch. Ges. Path. (37. Tagg) **1953**, 86—105. — Schautz, R.: Ärztl. Wschr. **1954**, 630—634. — Schostok, P., u. R. Fritz: Zbl. Chir. **1955**, 510—519. — Seifter, J., B. H. Baeder u. A. J. Begany: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **1949**, 277—282. — Selye, H.: Stress. Montreal 1950. — Triangel **1**, 214—224 (1955). — Fifth, Ann. Rep. a. Stress 25—103, Acta inc. Med. Publ. New York 1955/56. — Shumann, M. H., G. P. Fulton and G. Moront: New Engl. J. Med. **251**, 257—261 (1955). — Simnitzky, S. S.: Klin. Wschr. **1926**, 1545—1549. — Sissons, H. A., and G. Hadfield: Brit. J. Surg. **39**, 172—178 (1951). — J. Bone Jt Surg. B **35**, 125—130 (1953). — Spain, D. M., N. Molomut and A. Huber: J. Lab. clin. Med. **39**, 383—389 (1952). — Steen, A. St.: Brit. J. Ophtal. **35**, 741—749 (1951). — Studer, A.: Z. Rheumaforsch. **9**, 337—351 (1951). — Taubenhaus, M., u. G. Amromin: Endokrinologie **44**, 359—367 (1949). — Taubenhaus, M., B. Taylor u. J. V. Mortin: Endokrinologie **51**, 183—191 (1952). — Veith, G., u. H. Otto: Verh. dtsch. Ges. Path. (37. Tagg) **1953**, 254—259. — Wrenn, R. N., I. L. Goldner and I. L. Markee: J. Bone Jt Surg. A **36**, 558—601 (1954).

Priv.-Doz. Dr. Rudolf Schautz, Chirurgische Universitätsklinik, Würzburg

Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG., Würzburg